Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Das Verhalten von Amylase, Pyruvat, Pyruvatkinase, Lactat unter Allgemeinanaesthesie und intraoperativer HES-Infusion

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ANNA—DOROTHEA NILL
aus Trossingen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0055

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Das Verhalten von Amylase, Pyruvat, Pyruvatkinase, Lactat unter Allgemeinanaesthesie und intraoperativer HES-Infusion

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ANNA—DOROTHEA NILL
aus Trossingen

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Heuser

---

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS Seite

	Einleitung	1
1.	Gegenwärtiger Stand der Erkenntnisse über	
1.1.	Die bestimmten Parameter	3
1.1.1.	Lactat	3
1.1.2.	Pyruvat	4
1.1.3.	Pyruvatkinase	6
1.1.4.	Amylase	8
1.2.	Die verwendeten Infusionen	11
1.2.1.	Humanalbumin	11
1.2.2.	Hydroxyethylstärke	13
1.2.2.1.	Zusammensetzung und Herstellung	13
1.2.2.2.	Volumenwirkung	15
1.2.2.3.	Einfluß auf die Blutgerinnung	16
1.2.2.4.	Unverträglichkeit	18
1.2.2.5.	Hyperamylasämie	19
1.2.2.6.	Elimination aus dem Kreislauf	20
1.3.	Halothan	21
1.3.1.	Wirkung auf einzelne Organsysteme	22
2.	Methodik	25
2.1.	Auswahl der Patienten und Zusammensetzung der Infusionen	25
2.2.	Narkose	26
2.3.	Blutentnahme	27
2.4.	Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden	28
2.4.1.	Enzymatisch-optische Bestimmung von Lactat im Blut, - UV-Test -	28
2.4.2.	Enzymatisch-optische Bestimmung von Pyruvat im Blut, - UV-Test -	29
2.4.3.	Enzymatisch-optische Bestimmung der Pyruvatkinase im Blut, - UV-Test -	30
2.4.4.	Enzymatisch-optische Bestimmung der alpha-Amylase im Blut	32
2.5.	Statistik	34

3.	Ergebnisse	
3.1.	Parameter der Gesamtgruppen	36
3.1.1.	Lactat	36
3.1.2.	Pyruvat	38
3.1.3.	Pyruvatkinase	40
3.1.4.	Amylase	42
3.2.	Gruppe der strumenresezierten Patienten	44
3.2.1.	Lactat	44
3.2.2.	Pyruvat	46
3.2.3.	Pyruvatkinase	48
3.2.4.	Amylase	50
4.	Diskussion	52
4.1.	Stoffwechsellage der Patienten	54
4.2.	Diskussion: Lactat	63
4.3.	Diskussion: Pyruvat	64
4.4.	Diskussion: Pyruvatkinase	67
4.5.	Diskussion: Amylase	68
4.6.	Strumenresezierte Patienten	69
5.	Zusammenfassung	72
6.	Tabellarischer Anhang	74
6.1.	Lactat	74
6.2.	Pyruvat	76
6.3.	Pyruvatkinase	78
6.4.	Amylase	80
7.	Literaturverzeichnis	82

Einleitung

Die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Prophylaxe oder Beseitigung von Schockzuständen nach Blutverlust, Trauma, Verbrennung oder Sepsis ist der Ersatz des Blutverlustes oder die Vermehrung des normalen Blutvolumens zur Erhöhung der Herzfüllung und Verbesserung der Herzauswurfleistung und der Organdurchblutung. Wenn der hydrostatische Druck in den Kapillaren erhöht wird, muß auch der kolloidosmotische Druck aufrechterhalten werden, andernfalls kann es zur Ausbildung von pulmonalen und peripheren Ödemen kommen. Nach Dudziak (19) müssen bei einer Infusionstherapie mit Volumenersatzlösungen folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden:

> Blut und Blutderivate sollten bei kleineren Volumenverlusten nicht als Volumenersatzmittel verwendet werden.
> Natürliche Kolloide wie Human-Albumin-Lösung und die Plasma-Protein-Lösung sind wirksam, aber teuer und nur beschränkt vorrätig.

Als echte kolloidale Volumenersatzmittel bezeichnet Dudziak diejenigen kolloidalen Lösungen, die ausschließlich ein intravasales Volumendefizit ersetzen und kolloidale Substanzen wie Dextran, Gelatine oder Hydroxyethylstärke enthalten.
Bis heute wurde eine Vielzahl makromolekularer Polymere nicht menschlichen Ursprungs für diesen Zweck verwendet und getestet. Ein nicht gelöstes Problem sind auch heute noch die unerwünschten Reaktionen wie Blutungstendenzen, Zellspeicherung oder anaphylaktische Reaktionen nach Gabe dieser Lösungen.
Man kann davon ausgehen, daß zwischen der Häufigkeit und dem Schweregrad von Nebenwirkungen eine Prallelität zur Unterschiedlichkeit des Kolloids von normalen körpereigenen Polymeren besteht (104). Dextran, das heute meist verwendete Volumenersatzmittel, ist ein

langes lineares Polymer, das in Wechselwirkung mit Plasma-Proteinen, Blutzellen und Gefäßwänden treten kann. Hydroxyethylstärke, die aus dem kompakten verzweigten Polymer Amylopectin besteht, reagiert wegen seiner ausgeprägten Glykogenähnlichkeit weniger stark mit Blutelementen und löst seltener unerwünschte Reaktionen aus.

Diese Ähnlichkeit der Molekularstruktur von Hydroxyethylstärke mit körpereigenem Glykogen muß aber andererseits zu der Überlegung führen, inwieweit Hydroxyethylstärke im Kohlenhydratstoffwechsel metabolisiert wird. Bisher konnte gezeigt werden, daß Hydroxyethylstärke durch die im Blut zirkulierende α-Amylase hydrolytisch fraktioniert und über Stuhl und Urin ausgeschieden wird (107). Die Frage ist nun, ob einzelne Moleküle bis zu Glucose und CO_2 abgebaut werden oder ob Molekülbruchstücke den normalen Ablauf der Glykolyse stören können.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, diesen Fragen nachzugehen. Dazu verfolgten wir die Konzentration von ausgewählten Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten, die während einer leichteren chirurgischen Operation 500 ml Hydroxyethylstärke infundiert bekamen. Die Kontrollgruppe erhielt stattdessen intraoperativ die gleiche Menge einer Human-Albumin-Lösung.

1. Gegenwärtiger Stand der Erkenntnisse über

1.1. Die bestimmten Parameter

1.1.1. Lactat

Erythrozyten, Nierenmark und stark arbeitender Muskel gewinnen permanent ihre Energie aus dem anaeroben Glukoseabbau. Bei Sauerstoffmangel sind aber auch die meisten anderen Zellen zu einer passageren Glykolyse fähig. (10,48). Das Endprodukt dieses Abbauweges (Emden-Meyerdorf) ist Lactat. Es entsteht aus Pyruvat, das durch die von der Lactatdehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion zu Lactat reduziert wird, wobei das in der Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase-Reaktion gebildete NADH zu NAD^+ reoxidiert wird. Durch die anaerobe Lactatproduktion können relativ rasch 2 mol ATP pro Mol Glucose zur Verfügung gestellt werden (49). Voraussetzung für die Reaktion ist das Vorhandensein von NADH, was unter anaeroben Verhältnissen zutrifft (24,50,84). Da die Lactatdehydrogenase nur im Cytosol in hoher Aktivität vorhanden ist, ist der Pyruvat/Lactat - Quotient dem cytosolischen NAD^+/NADH - Verhältnis proportional (5,48). Das in Erythrozyten, Muskeln und anderen Organen gebildete Lactat wird wahrscheinlich durch ein Trägersystem an das Blut abgegeben. Da die Milchsäure im Blut fast vollständig dissoziiert vorliegt (pk = 3,86), wird pro mMol Lactat ein mMol Bicarbonat verbraucht. (24) Der größte Teil des angefallenen Lactats wird in der Leber zu Glykogen resynthetisiert oder auch z.T. zu CO_2 und H_2O oxidiert. Das Leberglykogen kann dann wieder der Muskulatur zur Verfügung gestellt werden (Corizyklus) (10).
Andererseits dient Lactat dem Herzen als Energiesubstrat. In Ruhe deckt das Herz zu ca. 25%, bei starker Belastung bis zu 60% seines Energiebedarfs durch Lactat (24,48).

Gründe für ein Ansteigen der Milchsäureproduktion wären ein Sauerstoffmangel in den peripheren Geweben, der zur Abnahme des Redoxpotentials mit Anstieg von NADH führt, oder aber ein gestörter Abbau des Pyruvats im Citronensäurezyklus. Dies ist der Fall in der Anfangsphase der Arbeit oder bei intensiver Muskelarbeit, wenn die Sauerstoffversorgung nicht zur Oxidation des Phosphats ausreicht.
Die Lactacidose ist durch einen erhöhten Lactatspiegel im Blut bei starker Stoffwechselacidämie definiert. (45) Die häufigste Ursache dafür ist der Kreislaufschock unterschiedlichster Genese, der durch Hypovolämie und Hypotension zu einer peripheren Minderzirkulation und damit zur Gewebshypoxie führt. (5) Auch die Leber trägt in einer solchen Situation wesentlich zur Lactatanhäufung bei. Durch die herabgesetzte Perfusion und schlechtere Sauerstoffversorgung ist die Lactataufnahme und Wiederverwertung zur Gluconeogenese vermindert (42).
Eine weitere mögliche Ursache des Lactatansteigs im Blut ist die gesteigerte Glykolyse von Tumorzellen bei Malignomen (49,64).
Normalwerte im venösen Nüchternblut sind: 9-16 mg/100ml (60).

1.1.2. Pyruvat

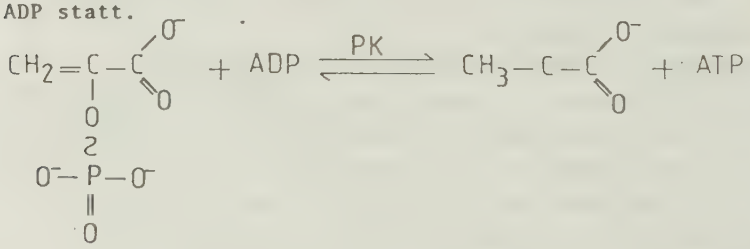
Pyruvat ist das gemeinsame Zwischenprodukt der Gluconeogenese aus Lactat und Aminosäuren. Außerdem ist es ein wichtiger Metabolit im Glucoseabbau. Es entsteht aus der energiereichen phosphorylierten Enolform, dem Phophorenolpyruvat, das in einer von der Pyruvatkinase katalysierten Reaktion seine Phosphatgruppe auf ADP überträgt. Bis zu diesem Schritt unterschieden sich aerober und anaerober Abbau nicht. Beim Pyruvat entscheidet sich nun, ob der weitere Abbau durch Hydrierung (Glykolyse) oder durch Dehydrierung (oxidativer

Abbau) erfolgt.
Liegen anaerobe Verhältnisse vor und ist genügend NADH vorhanden, wird die Brenztraubensäure durch die Lactatdehydrogenase zu Lactat reduziert, wobei das Coenzym NAD^+ durch einen Hydrierungsschritt regeneriert wird. Aerob mündet der Pyruvatstoffwechsel in den Citronensäurezyklus und die Atmungskette ein (10,48,50). Pyruvat gelangt über einen Träger im Austausch gegen OH^- ins Mitochondrium (48) und wird dort zu Oxalacetat carboxyliert. Dieses hinwiederum vermittelt die Resynthese der Glucose oder dient als Kondensationspartner des Acetyl-CoA und leitet den Citronenzyklus ein.

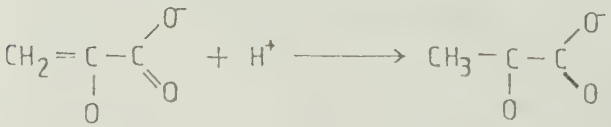
Oder aber es entsteht Acetyl-CoA direkt durch eine irreversible oxidative Decarboxylierung an einem Multienzymsystem aus Pyruvat, das dann zum größten Teil im Citronensäurezyklus verbrannt wird.
Die Leber kann über verschiedene Reaktionsschritte aus den glucogenen Aminosäuren - Alanin, Glycin, Serin und Threonin - Pyruvat bilden; der Niere dienen dazu Glutamin und Glycin.
Erhöhungen der Pyruvatkonzentration im Blut liegen bei eingeschränkter Gluconeogenese, Sauerstoffmangel oder vermehrtem Angebot bei proteinkatabolen Zuständen vor (5). Damit ist der erhöhte Pyruvatgehalt im Blut bei Patienten mit kordiogenem Schock, myogener Herzinsuffizenz und Herzinfarkt erklärbar (113).
Unter der Wirkung von Adrenalin (z.B. im Streß) wird die Phosphorylase in Leber und Muskulatur verstärkt aktiviert, was zu einer vermehrten Glykogenolyse und damit zur Erhöhung der Lactat- und Pyruvatkonzentration im Blut führt (9).
Normalwerte im venösen Nüchternblut sind: 41 - 67 mol/l (59).

1.1.3. Pyruvatkinase

Die Pyruvatkinase ist ein kompliziert gebautes Zellenzym, das aus vier Untereinheiten besteht und allosterische Eigenschaften besitzt. Das Molekulargewicht beträgt 237 000 (10,98). In den einzelnen Organen findet man drei verschiedene Isoenzyme der Pyruvatkinase, die sich in ihren regulatorischen Eigenschaften unterschieden: In der Leber kommt sie als Typ L, im Muskel und Gehirn als Typ M und in Niere und Fettgewebe als Typ K vor (48).
Wie der Name bereits aussagt vermittelt die Pyruvatkinase die Reaktion einer Phosphatübertragung. Am Ende der Glykolyse wird Phosphat von Phosphoenolpyruvat, das beim Abbau von Glucose zu Lactat entsteht, unter beträchtlichem Energieabfall auf ADP übertragen (70,84). Die vermittelte Reaktion läuft in zwei Schritten ab: Zunächst wird die Enolform des Pyruvats gebildet und dann findet die Übertragung der Phosphatgruppe auf ADP statt.



Die Enolform des Pyruvats wird bei pH = 7 sehr schnell nicht-enzymatisch protoniert und geht in die Ketoform über. Bei dieser Umwandlung wird fast die ganze Energie des Gesamtvorgangs freigesetzt (84).



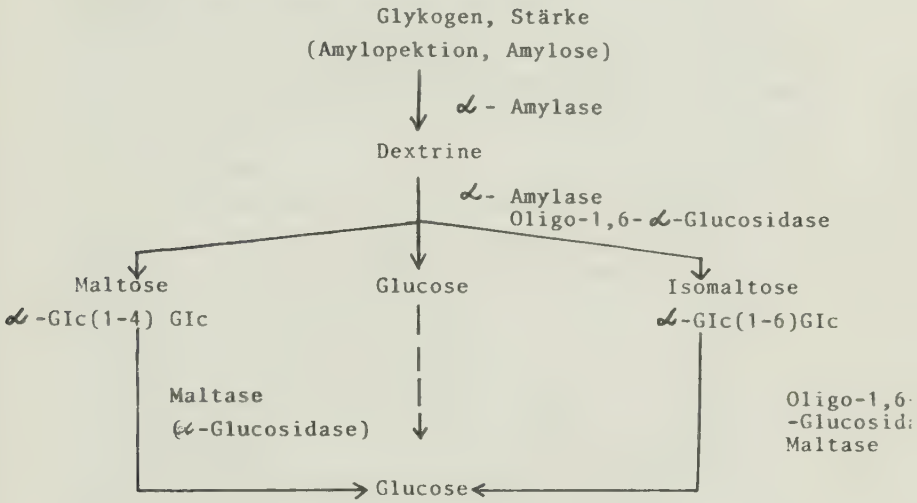
Da die Gesamtreaktion eine sehr hohe positive Gleichgewichtskonstante besitz, verläuft sie unter intrazellulären Bedingungen stark exergonisch und irreversibel. Im Gleichgewichtszustand haben also fast alle Phosphorenolpyruvat-Moleküle ihre Phosphatgruppe an das ADP abgegeben (64,79,98).
Die gewonnene Energie wird als ATP gespeichert und kann für energieverbrauchende Reaktionen bereitgestellt werden. Die Pyruvatkinase ist hochspezifisch für Phosphorenolpyruvat. Bisher konnte kein anderes Substrat gefunden werden, das sie ebenfalls umsetzen würde (16). Für die Substratbindung benötigt das Enzym Mg^{++} oder Mn^{++} - Ionen, mit denen es einen Komplex ausbildet. Bei Anwesenheit von Ca^{II} kann dieses um die Bindungsstelle am Enzym konkurrieren und zur Ausbildung eines inaktiven Komplexes führen. K^{+} wirkt als Aktivator und führt die Pyruvatkinase durch eine Konformitätsänderung in die aktive Form über (10,64). Eine Stimulation erfährt die Pyruvatkinase durch Zwischenprodukte der Glykolyse, vor allem Fructose-1,6-bisphosphat. Die Anwesenheit von ATP, AMP, Citrat, NADH, Acetyl-CoA und langkettigen Fettsäuren in der Zelle führt zu einer Hemmung der Enzymaktivität. Dies ist ein Zustand, in dem die Zelle reich ist an energiereichen Substanzen und an Substraten für die Atmungskette (10,48,64,84).
Ein selten vorkommender Defekt der Pyruvatkinase führt zur hämolytischen Anämie. Normale Fructose-1,6-bisphosphatspiegel reichen nicht zur Stimulierung der Pyruvatkinase aus. Die Glykolyse ist vermindert, was vor allem den Erythrozyten schadet, da diese, mangels Mitochondrien, ihre gesamte Energie aus der Glykolyse beziehen (48,84).

Normalwert im menschlichen Serum bei 25°C: bis 26 U/l (4).

1.1.4 Amylase

1833 beschrieben Payen und Persoz eine thermolabile Substanz, die die Fähigkeit hatte, Stärke in Zucker umzuwandeln, und die sie Diastase nannten. Sie hatten somit das erste Enzym entdeckt, das wir heute als Amylase bezeichnen und von dem wir inzwischen drei Typen kennen (16).
Der wichtigste Typ, die alpha-Amylase, ist ein Sekretionsenzym, das in den Zellen der Mundspeicheldrüsen und des Pankreas gebildet, in den Lamellen des Golgiapparates gespeichert und bei Sekretionsreiz in die Ausführungsgänge (Azini) entleert wird (95). Von dort gelangt es an die Wirkorte Mundhöhle und Dünndarm. Außerdem findet laufend ein Austausch zwischen den azinuseigenen Enzymen und der Lymphe statt (sogenannte Parapedese), so daß Enzyme in den großen Kreislauf gelangen und im Serum meßbar sind (10,18).
Als wichtigstes Verdauungsenzym hat die Amylase die Aufgabe, die hochmolekularen Stärkefraktionen Amylose und Amylopectin in Oligosaccharide von 6 bis 7 Glucoseeinheiten zu spalten. Sie greift dabei vorwiegend die inneren alpha-1,4-Bindungen an. Man bezeichnet die alpha-Amylase auch als Endohydrolase oder Endoamylase, da sie vorwiegend Glycosidbindungen in der Mitte der Polysaccaridkette lösen kann (10,16,50,84). Ihre Wirkung verteilt sich statistisch aufs Gesamtmolekül (10, 16). Es entsteht eine Mischung aus höhermolekularen Polysaccharidstücken, Dextrinen, die nach ihrer Färbbarkeit durch Jod in Amylo-, Erythro- und Achroodextrine unterteilt werden können (10). Bei längerer Einwirkung findet man schließlich als Endprodukte der Hydrolyse die Disaccharide, Maltose und Isomaltose. Aus ungeradzahligen Oligosacchariden kann auch Glucose abgespalten werden. Die 1,6-glykosidischen Bindungen an den Verzweigungsstellen im Glykogen werden nicht angegriffen; es konnte allerdings im Darmlumen eine

Oligo-1,6-Amylase nachgewiesen werden (24). Die weitere Aufspaltung von Maltose und Isomaltose erfolgt durch Disaccharidasen, mit deren Hilfe sie zu Monosacchariden hydrolysiert werden.



Amylase enthält Ca^{++} in fester Bindung, das für ihre Aktivität unerläßlich ist, und wird durch Cl^-, Bro^-, J^- und Nitrat aktiviert (10,49,84). Ihre Halbwertszeit beträgt 2 bis 6 Stunden, und ihr pH-Optimum liegt bei 6,9 (10).

Bei optimalem pH hat die Amylase die Fähigkeit, verschiedene Bindungen eines Polysaccharids gleichzeitig anzugreifen: Während eines einzigen Enzym-Substrat-Komplexes werden verschiedene Bindungen hydrolysiert. Sie bewegt sich dabei von ihrem Startpunkt auf das nicht reduzierte Ende des Moleküls zu. Bei pH=6,9 gibt es für die Amylase eine hohe Rate dieser Mehrfach-Angriffe (multiple attack) (89).

Die Ausscheidung der Amylase erfolgt wegen ihres geringen Molgewichts (97 600) mit dem Urin (10). Normalwerte für die Amylase im Serum sind: bis 310 U/l.

Signifikante Erhöhungen treten bei akuter Pankreatitis, Mumps und nach Perforation eines Ulcus duodeni auf, während es bei der chronischen Pankreatitis oft keine Erhöhung gibt (34).

1.2. Die verwendeten Infussionen

1.2.1. Humanalbumin

Die Albumine stellen mit ca. 60% den größten Anteil der Plasmaproteine dar. In 100 ml Normalplasma sind etwa 3,5 - 4,5 g Albumine enthalten. Ihr Molekulargewicht beträgt 69 000, ihre biologische Halbwertzeit 14 Tage (90,91).
Die Leberparenchymzellen eines erwachsenen Mannes produzieren täglich 10 - 16 g Alubmin; die Abbaurate beträgt pro Tag 10% der Körpergesamtmenge. Die Syntheserate wird primär durch den onkotischen Druck des Blutplasmas reguliert und ist von hormonellen Einflüssen weitgehend unabhängig (36,49,91).
Die wichtigste Aufgabe der Albumine ist es, durch die hohe Wasserbindungskapazität einen relativ hohen kolloidosmotischen Druck im Gefäßsystem zu erzeugen, der dem Blutdruck entgegenwirkt und einen übermäßigen Flüssigkeitsübertritt ins Interstitium verhindert (24).
Da die im Plasma enthaltene Menge zweimal am Tag ins Interstitium wechselt, ist Albumin ein wichtiges Transportprotein für den Austausch zwischen Gefäßsystem und Extravaskulärraum. Es vermag große Mengen niedermolekularer, wasserunlöslicher Substanzen wie Nahrungsstoffe, Abbauprodukte und Medikamente zu transportieren (24,91).
Außerdem hat es eine puffernde Funktion; der Anteil an der Gesamtpufferkapazität des Körpers liegt für die Plasmaproteine bei 16% (91).
Seit Cohn et al im 2. Weltkrieg eine Methode fanden, Albuminlösungen industriell herzustellen, finden sie als Volumenersatzmittel Verwendung. Bei minus 5°C werden die Plasmaproteine mit verschieden hohen Äthanolkonzentrationen versetzt und in Fraktionen aufgetrennt. Das von uns verwendete Plasmanate^{R} enthält noch geringe Globulinanteile, was aber keine weitere Bedeutung hat (35,71).
Der Vorteil von Humanalbumininfusionen gegenüber Bluttransfusionen liegt in der absoluten Hepatitissicherheit.

Humanalbumin (im weiteren HA) wird bei Herstellung 10 Stunden lang auf 60°C erhitzt, so daß jedes Risiko einer Übertragung von Hepatitisviren ausgeschlossen ist. Da HA frei von Isoagglutininen ist, muß keine Rücksicht auf die Blutgruppe des Empfängers genommen werden (8,78,91).
Ein Nachteil von HA liegt, wie bei allen Plasmaexpandern, in der fehlenden Gerinnungsaktivität. Bei einer Infusion werden die Gerinnungsfaktoren verdünnt, und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nimmt ab. Es ist ratsam, HA langsam zu infundieren, da aufgrund des hohen onkotischen Druckes bei rascher Gabe der Blutdruck abfallen kann. Zu anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen führt HA nur sehr selten. Der Grund für seine begrenzte Verwendung ist in der Knappheit und dem hohen Preis zu sehen (58,78,90,91).
Indikation zur Gabe von HA ist Volumenmangel, Schock jeder Art, Hypoproteinämie oder Atemnotsyndrom des Erwachsenen. Durch seinen kolloidosmotischen Druck vermag es den Wasserhaushalt und das Plasmavolumen zu stabilisieren und gilt als ausgezeichneter kolloidaler Plasmaexpander (8,58,78,90,91).
Aufgrund des hohen onkotischen Drucks und der hohen Viskosität ist es notwendig, genügend freie Flüssigkeit dazuzugeben. Meist wird die 5%-Form bevorzugt, die leicht infundierbar ist. Die Zunahme des Plasmavolumens beträgt ca. 11 ml/g infundiertem Albumin (58,78).

1.2.2. Hydroxyethylstärke

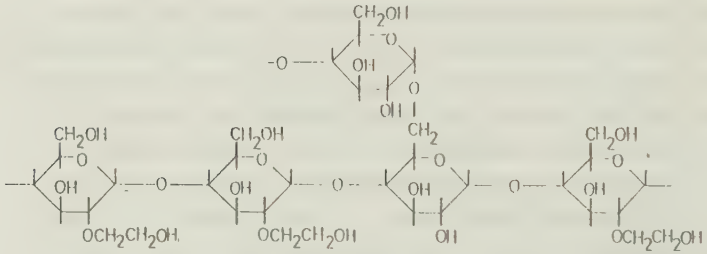
Auf der Suche nach Plasmaersatzstoffen untersuchten in den 60iger Jahren vor allem Thompson und Walton (108) systematisch verschiedene Arten von Hydroxyethylstärken, um einen Expander mit möglichst optimalen pharmakologischen Eigenschaften zu finden. Nach zahl-

reichen vorklinischen und klinischen Versuchen bestätigte 1969 das "Comittee on Plasma and Plasmasubstitutes" des National Research Council in USA die Sicherheit und Wirksamkeit der Hydroxyethylstärke. Anfang 1973 wurde HES in Japan und den USA nach weiteren übereinstimmenden experimentellen und klinischen Arbeiten für den Arzneimittelmarkt freigegeben. In der Bundesrepublik Deutschland wurde Plasmasteril^{R} (HES 450/0,7) 1974 als Arzneimittel vom Bundesgesundheitsministerium registriert (71).

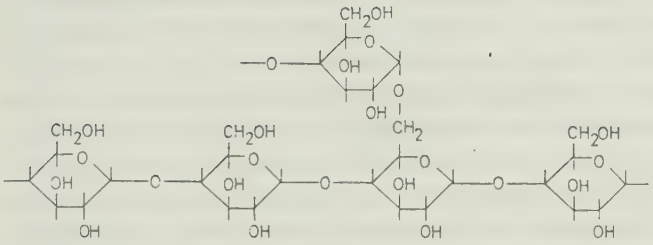
1.2.2.1. Zusammensetzung und Herstellung

Normale Stärke ist zur Infusion ungeeignet, da die linearen Amylosemoleküle in Lösung ausfallen oder gelieren. Für die Herstellung von HES eignen sich nur sogenannte wachsartige Stärken von bestimmten Mais- und Sorghumarten, die fast nur aus dem verzweigten, kompakten Polymer, Amylopectin, aufgebaut sind. Wie bei nativer Stärke sind die Hauptketten alpha-1,4-glucosidisch verknüpft, und weitere Ketten hängen an den Verzweigungspunkten C_6. Amylopectin ist dem körpereigenen Glykogen eng verwandt und deshalb gut verträglich, wird jedoch wegen der Hydrolyse durch die zirkulierenden alpha-Amylasen rasch abgebaut und ausgeschieden. Um diesem Abbau entgegenzuwirken und die Lösungsstabilität zu erhöhen, werden Hydroxyethylgruppen in die Glucoseeinheiten der Stärke eingeführt. Bei ungespaltenen Stärkekörnern werden die äußeren Moleküle stärker hydroxyethyliert als die inneren. Um eine homogene Substituierung zu erzielen, wird das Amylopectin zunächst säurehydrolytisch bis zu einem Durchschnittsmolekulargewicht von 450 000 aufgespalten. Die Molekulargewichtsverteilung der Bruchstücke ist breit gestreut. Bei 90% der Moleküle liegt das Molekulargewicht zwischen 10 000 und 1 000 000 (71, 107,108).

Danach wird das Amylopectin in alkalischer Lösung mit Ethylenoxid behandelt, um Hydroxyethylgruppen vor allem an das Kohlenstoffatom C_2, in geringerem Maße auch an C_3 und C_6, der Glucoseeinheiten ätherartig zu binden. Die hydrolytische Wirkung der Amylase auf das Stärkemolekül wird durch Hydroxyethylgruppen in C_2-Stellung am stärksten gehemmt (114).
Zum Schluß wird das Produkt durch Extraktion der leberschädlichen Nebenprodukte Ethylenglykol und 2-Chloräthanol gereinigt (71,107).
Es resultiert ein hochverzweigtes, kompaktes Kugelmolekül von hoher physikalischer und chemischer Stabilität, das lange gelagert werden kann (63).



HYDROXYETHYLSTÄRKE



GLYKOGEN

1.2.2.2. Volumenwirkung

Unterschiedliche Angaben in der Literatur über die Volumeneigenschaften der hydroxyethylstärke beruhen meist auf dem Vergleich von Präparaten mit verschiedenem mittlerem Molekulargewicht und Substitutionsgrad. Bei Plasmasteril^{R} wurden diese Parameter (MG 450 000, Substitutionsgrad 0,7) so gewählt, daß der resultierende intravasale Effekt dem von menschlichem Serumalbumin oder Dextran 70 ähnlich werden sollte (41, 58,105) (108,52) Initial entspricht die Volumenwirkung von HES der von Dextran 70; da HES aber, ähnlich dem Albumin, langsamer renal eliminiert wird, hält die intravasale Verweildauer etwas länger an (108). Lamke (58) beurteilte 1976 zwar die Volumeneigenschaften von HES als ebenso günstig wie Dextran, empfahl aber wegen der Gefahr noch nicht bekannter Nebenwirkungen der HES Dextran 70 als Mittel der 1. Wahl. Messmer und Jesch (74) arbeiteten, wie auch Thompson (108) mit Hunden, bei denen sie eine extreme isovolämische Hämodilution durchführten. Die intravasalen

Volumeneffekte von HES waren denen von höhermolekularem Dextran ähnlich. Sie bewerteten HES als geeignet zum primären Volumenersatz und zur präoperativen normovolämischen Hämodilution. HES war 100% volumenaktiv, bewirkte aber keine Expansion.
In einer randomisierten Vergleichsstudie zeigten Shoemaker et al (61) die Stabilisierung von Hämodynamik, Durchblutung und Sauerstoffversorgung durch 5%iges Albumin und HES bei postoperativen Intensivpatienten. Die Präparate verhielten sich weitgehend identisch. Blutvolumen, Herzzeitvolumen , zentraler Venendruck und pulmonaler Druck wurden durch HES sogar günstiger beeinflußt als durch Albumin.
Gahr et al (28) demonstrierten die Anhebung des kolloidosmotischen Druckes von pathologischen in normale Bereiche durch HES und die sichere Stabilisierung der Hämodynamik über mindestens sechs Stunden. In dieser Studie übertraf HES die Volumenwirkung von 5%igem Albumin und verhielt sich hinsichtlich des zentralen Venendruckes ebenfalls günstiger.
Lundsgaard-Hansen (70) geht von der Überlegung aus, daß 80% aller Patienten einen Volumenverlust unter 50% haben. Wegen der günstigen intravasalen Volumenwirkung und fehlenden störenden Einflüssen auf die Gerinnung können sie mit HES allein oder in Verbindung mit Erythrozytenkonzentraten suffizient behandelt werden. Dieses neue Therapiekonzept führt zu einer erheblichen Kostenreduzierung, da Albumin und Frischblut wenigen Fällen vorbehalten bleibt.

1.2.2.3. Einfluß auf die Blutgerinnung

Plasmaersatzmittel haben generell kolloidspezifische Rückwirkungen auf das Gerinnungssystem. Bekannt ist dies vor allem für Dextran-Präparate, die bei reduziertem Gerinnungspotential manifeste klinische Blutungen

auslösen können. HES nimmt unter den makromolekularen Plasmaexpandern insofern eine Sonderstellung ein, da sie ähnlich wie Dextran auf die Plättchenfunktion einwirkt, die plasmatischen Gerinnungsfaktoren aber kaum beeinflußt. So wird die Blutgerinnung nur wenig innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite verändert: Es können bis zu 25 ml/kg Körpergewicht infundiert werden, ohne eine Blutung zu provozieren (38).
HES vermag die intraoperativ, durch ADP induzierte gesteigerte Plättchenaggregabilität zu hemmen (37,82). Die Thrombozyten werden von Kolloiden umhüllt ("platelet coating"), wodurch ihre Adhäsivität herabgesetzt wird (1,66,80,104).
Der Plättchenfaktor 3 wird vermindert freigesetzt (82).
Über den Einfluß auf die Gerinnungsfaktoren herrscht keine völlige Übereinstimmung. Während Alexander (1) und Popov-Cenic (82) eine Präzipitation von Kolloiden mit den Gerinnungsfaktoren VIII, IX und X annehmen, schränkt Harke (38) diese Hemmung der Gerinnungsfaktoren ein. Vinazzer (109), Rittmeyer (88), Watzek et al (112) und Martin et al (72) interpretieren die relative Verminderung des Fibrinogen - und Faktor VIII-Ansteigs, sowie das postoperativ vergleichsweise stärkere Absinken von Quickwert und Faktor V unter die Ausgangswerte als reiner Verdünnungseffekt des Plasmas durch HES. Diese Dilution wurde nicht von allen Untersuchern bei ihrer Auswertung berücksichtigt.
Ein echter HES-Effekt ist die Verkürzung der Thrombinzeit und die Beschleunigung der Fibrinpolymerisation (33,66,110). Die Struktur des Fibringerinsels ändert sich; das Gerinsel wird leichter lysierbar (1,82).
HES zeichnet sich durch das Fehlen eines Blutungsrisikos bei gleichzeitiger günstiger Hemmung der Thrombozytenaggregation und günstiger Veränderung der Fibringerinsel aus. Blutverluste und Verlängerung der Blutungszeit nach Gabe von HES sind wesentlich weniger stark ausgeprägt als bei Dextrangabe (51).

1.2.2.4. Unverträglichkeit

Nach der Infusion von Dextran können schwere anaphylaktische Reaktionen durch eine massive Antikörperbildung auftreten, nach Gabe von Gelatine durch eine Histaminfreisetzung (69,75). Da die Molekularstruktur der HES dem im Organismus vorkommenden Glykogen sehr ähnlich ist, bezweifelten manche Autoren antigene oder toxische Eigenschaften von HES und schlossen Antikörperbildung als Ursache anaphylaktischer Reaktionen aus (43,73). Die kausale Bedeutung einer Immunreaktion für Zwischenfälle nach HES-Infusionen konnte Richter (84) demonstrieren, als er nachwies, daß HES als schwaches Immunogen wirken kann und die Bildung von spezifischen, durch HES neutralisierbare, hämagglutinierende Antikörper induzieren kann. Ring (87) bestätigte dies, als er bei 5 von 8 Patienten mit HES-Unverträglichkeit positive Hauttests vom Typ der Sofortreaktion fand.

1975 führte Messmer (74) in Südbayern eine multizentrische Studie an 31 Krankenhäusern durch. Er gibt die Inzidenz von Zwischenfällen mit 0,08% an. Schwere Reaktionen, die eine sofortige Intensivtherapie nötig machten, traten nur in 0,006% auf.

Diese Werte liegen deutlich unter denen für Dextran (0,032% bzw. 0,008%). Hinsichtlich Manifestation und Schweregrad waren die Reaktionen von den nach Infusion anderer Kolloide auftretenden Reaktionen nicht unterscheidbar.

Die gute Verträglichkeit von HES zeigte sich auch in einer kontrollierten, randomisierten Kolloidvergleichsstudie an je 150 Patienten, bei der HES mit 2,7% die geringste Häufigkeit an Unverträglichkeitsreaktionen hatte; es handelte sich dazu nur um leichtere Zwischenfälle (73). Noch deutlicher wird diese Tatsache, wenn man bedenkt, daß die Arzneikommission der deutschen Ärzteschaft bislang über keine tödlichen Zwischenfälle nach Gabe von HES berichtet hat (27).

1.2.2.5. Hyperamylasämie

Als Take et al (101) 1970 Serumamylase mit Glykogen, das der HES strukturell sehr ähnlich ist, inkubierten, fanden sie unterschiedlich große Makroamylasekomplexe. Der Japaner Inikura (46) beschrieb 1972 einen Anstieg der ' - Amylaseaktivität im Serum nach der Gabe von HES und 1975 beobachteten Jesch et al (47) bei Versuchen mit isovolämischer Hämodilution mit HES bei Tieren dasselbe Phänomen. Messmer und Jesch (47), Gofferje und Kozlik (31), Köhler et al (54,55) bestätigten ebenfalls die erhöhte Konzentration an ' -Amylase kurz nach der Gabe von HES-Infusionen. Die Autoren beschäftigten sich sehr eingehend mit diesem Problem und kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

- Nach einer Infusion von 500 ml 6% HES steigt der Amylasespiegel sofort signifikant an, meist auf den doppelten Ausgangswert. Bis zum 3. Tag bleibt er auf diesem erhöhten Niveau und fällt mit dem 4. Tag langsam ab. Die Nierenfunktion beeinflußt die Dauer, nicht aber das Ausmaß des Anstiegs (31,55).

- Durch die Bestimmung der Amylase - Creatinine - Clearance-Ratio (ACCR) kann eine Pankreatitis als Ursache der hohen Amylase-Werte differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (74).

- Durch Gelchromatographie und Gelfiltration konnte die Hypothese bewiesen werden, daß der Hyperamylasämie die Bildung von HES-Amylase-Komplexen zugrunde liegt. Es kommt zur Aggregation von Amylase- und HES-Molekülen (54).

- Normalerweise wird Serumamylase entsprechend ihrem Nukleargewicht von ca. 45 000 in den Fraktionen im Anschluß an die Serumalbumine eluiert. Eine zweite Spritze liegt bei den 5-6 S-Proteinen. Vier Stunden nach einer HES-Infusion liegt das Maximum der Amylase-aktivität vor den 7 S-Proteinen. Weil die HES-Amylase-Komplexe unterschiedlich groß sind, ist die Spitze der Kurve breit (54).

Da 75% der zirkulierenden Serumamylase aus der Leber stammen, könnte auch gleichzeitig eine Enzyminduktion eine Rolle spielen. Allerdings blieben Werte für SGPT, SGOT, LDH, alkalische Phosphatase und γ- GT nach HES-Infusionen unverändert (31).
Für die Klinik bedeutet dies, daß schon nach einmaliger Gabe von HES der Amylase-Spiegel 3-5 Tage lang nicht diagnostisch bewertet werden kann.

1.2.2.6. Elimination aus dem Kreislauf

HES wird durch drei Vorgänge aus dem Kreislauf eliminiert:

1) Die Niere ist das Hauptausscheidungsorgan für alle kolloidalen Volumenersatzstoffe. Kleinere HES-Moleküle können sofort glomerulär filtriert und im Urin ausgeschieden werden (44, 107). Ähnlich dem Humanalbumin wird HES langsamer aus dem Plasma eliminiert als Dextran 70: Nach 24 Stunden befinden sich noch 78% HES gegenüber 55% Dextran in der Blutbahn (77, 107). Messmer und Jesch (74), die mit immunologischen Methoden und der Anthrone-Methode arbeiteten, wiesen nach, daß der Stärke-Serum-Spiegel 17 Wochen nach einer HES-Infusion noch über 1% der Initialkonzentration lag.
2) Alle handelsüblichen kolloidalen Volumenersatzstoffe werden in einem Restbetrag von 10-20% vorübergehend in Körpergeweben gespeichert und im Laufe von ca. 20 Wochen enzymatisch abgebaut (27). Dieser sogenannte extravasierende Anteil an größeren HES-Molekülen wird durch das RES-System aus dem Kreislauf eliminiert. Mit histochemischen und radioisotopen Methoden können HES-Moleküle in Hepatozyten, dem renalen proximalen tubulären Epithel und in den Phagozyten in praktisch allen Organen nachge-

wiesen werden (107,108). Dosierungen in klinisch völlig ungebräuchlichen Mengen verursachten zwar hydropische Zellveränderungen, die Transportfähigkeit von proximalen Tubuluszellen der Niere erwies sich aber dennoch normal (44,77,103). Das RES wird ebenfalls nicht blockiert, mit dem Lipofundin-Clearance-Test konnte eine Beschleunigung der RES-Clearance beobachtet werden (65).
Entgegen früherer Beobachtungen Lindblads und Falks (67) wird HES trotz seines höheren Molekulargewichts nicht länger als Dextran 70 im RES gespeichert. Die enzymatische Abbaufähigkeit von HES scheint größer zu sein als die der körperfremderen Verbindung Dextran (25,106).

3) HES wird durch im Plasma zirkulierende, aus der Leber stammende Amylase bis zu einer glomerulär filtrierbaren Molekülgröße hydrolysiert (31). ^{14}C-markiertes HES wird nicht zu CO_2 metabolisiert, sondern kleinere HES-Moleküle werden im Stuhl und Urin ausgeschieden (107). Die Gefahr der Entstehung von giftigem Äthylenglykol besteht nicht, da ^{14}C-markierte Hydroxyethylgruppen nicht abgespalten werden können. Die Produktion von Maltose ist minimal (103).

1.3. Halothan

Das Inhalationsanästhetikum Halothan, ein 2-Brom-2-Chlor-1,1,1-Trifluoräther, wurde anfangs der 50er Jahre in England entwickelt. Es ist eine farblose, klare, süßlich riechende Flüssigkeit und wird unter Zusatz von 0,01% Thymol als Stabilisator in braunen Flaschen aufbewahrt. Der Siedepunkt liegt bei 50,2°C, das Molekulargewicht ist 1997,39; der Dampfdruck beträgt bei 20°C 243,3 mm Hg. Die Wirkung von Halothan ist stark narkotisch, aber kaum analgetisch und relaxierend.

Es wird deshalb praktisch immer in Form einer Kombinationsnarkose zusammen mit dem anderen gasförmigen Inhalationsnarkotikum Lachgas verwendet. Diese Gemische von Halothan/Lachgas oder Halothan/Sauerstoff sind weder brennbar noch explosiv. Aufgrund des hohen Dampfdruckes und der geringen Narkosebreite wurden spezielle Halothanverdampfer konstruiert. Da es im Blut kaum löslich ist, jedoch eine starke Lipidaffinität besitzt, wird die Einleitungsphase rasch durchlaufen. Zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums reicht die Zufuhr von 0,5-1,2 Vol% Halothan aus, die Abflutung erfolgt ebenfalls relativ rasch, und das Bewußtsein wird nach wenigen Minuten meist ohne Exitationsstadium wieder erlangt. Der größte Teil des Halothans wird über die Lungen abgeatmet, ca. 20% werden in der Leber metabolisiert und als Trifluoressigsäure innerhalb von drei Wochen renal ausgeschieden (3,19,21,26,62).

1.3.1. Wirkung auf einzelne Organsysteme

A) Herz und Kreislauf (19)

Bei einer Halothan-Narkose kommt es zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme der Inotropie des Herzmuskels. Parallel dazu sinkt aber auch der Sauerstoffbedarf, so daß die Ökonomie der Herzarbeit weitgehend gewahrt bleibt (83). Halothan vermag den Ablauf des Aktionspotentials in der Weise zu beeinflussen, daß die Dauer der diastolischen Depolarisation verlängert, die effektive Refraktärzeit verkürzt wird. Bei gleichzeitiger Gabe von Katecholaminen kann es deshalb zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien, Extrasystolen und Kammerflimmern kommen. Halothan bewirkt eine deutliche Sensibilisierung der aortalen Barorezeptoren, der Blutdruckregelkreis wird verstellt und der periphere Druck sinkt.

Dudziak (19) verneint eine Aktivierung des Parasympathikus und eine Blockade des Sympathikus.

B) Atmung (19,26)

Halothan wirkt stark atemdepressiv: Schon nach wenigen Minuten kommt es zu einer Zunahme der Atemfrequenz und einer Abnahme des Atemzugvolumens. Das Atemzentrum reagiert nicht auf eine erhöhte CO_2-Spannung im Blut. Währendder Narkose müssen die Patienten deshalb immer künstlich, wenigstens assistiert, beatmet werden. Halothan reizt die Schleimhäute des Respirationstraktes nicht und führt über eine direkte Erschlaffung der glatten Muskulatur zu einer Bronchodilatation, die sich vor allem bei Patienten mit spastisch obstruktiver Ventilationsstörung günstig auswirkt.

C) Niere (19)

Halothan vermag die Nierenleistung geringfügig spezifisch zu mindern. Dies wird verstärkt durch die halothanbedingte Blutdrucksenkung und die Abnahme des Herzzeitvolumens. Durch ausreichende intraoperative Flüssigkeitszufuhr kann aber eine Kompensation erreicht werden.

D) Leber (19,26)

Der kausale Zusammenhang zwischen gelegentlichen Leberparenchymschäden und der Anwendung von Halothan ist nach wie vor ungeklärt. Neben der toxischen Wirkung von Halothan-Metaboliten werden verschiedene Theorien diskutiert. Nach wie vor ist aber die Existenz der Halothan-Hepatitis stark umstritten (97). Histologisch sind Virus- und Halothan-Hepatitis nicht unterscheidbar. Die Annahme, daß die Hepatitis durch Hypersensibilitätsreaktionen ausgelöst wird, kann nicht mehr aufrechterhalten werden (111). Ob Autosensibilisierung verantwortlich ist, muß noch näher untersucht werden. Man muß damit rechnen,

daß bei einem kleinen Prozentsatz nach Halothannarkosen hepatitisähnliche Veränderungen mit Fieber und Anstieg des Bilirubins auftreten können.
Manche Autoren (99) empfehlen bei anamnestisch bekannter Leberschädigung auf Halothan zu verzichten.

E) Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Die Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel sind komplex und noch nicht endgültig geklärt, die verschiedenen Autoren sind sich aber einig, daß keine tiefgreifenden Veränderungen zu erwarten sind.
Obwohl Halothan Hormonausschüttungen auslösen kann (Zunahme des Plasmaspiegels von STH und Thyroxin) und die Empfindlichkeit auf Insulin erhöht, wird der Zuckerstoffwechsel nach Meinung von Lee et al. (62) und Stöcker (99) nicht beeinflußt. Auch Theye (102) verneint Glucoseabbaustörungen.
Fink et al. (23) beobachteten bei Tierversuchen eine gesteigerte Glucoseaufnahme ins Gewebe und eine Zunahme der Glykolyse mit erhöhtem Lactatspiegel bei gleichzeitiger verminderter Sauerstoffaufnahme ins Gewebe und Abfall des aeroben Stoffwechsels. Die ATP-Gewinnung aus dem oxidativen Stoffwechsel nahm ab. Sie und auch andere Autoren (15,93) erklärten dies mit einer halothanspezifischen Änderung der Mitochondrienpermeabilität, die für Substanzen wie Pyruvat, Oxalacetat und Malat gestört ist.
Chenoweth (14) beschreibt die Wirkung von Inhalationsanaesthetika auf den Kohlenhydratstoffwechsel dahingehend, daß die Glykolyse nur wenig beeinflußt wird, während der Sauerstoffverbrauch in den Mitochondrien und die oxidative Phosphorylierung signifikant vermindert werden.

2. Methodik

2.1. Auswahl der Patienten und Zusammensetzung der Infusionen:

Die Untersuchungen wurden an 25 Männern und 30 Frauen im Alter von 16 bis 80 Jahren durchgeführt. Um reproduzierbare Verhältnisse zu schaffen, gingen wir bei der Auswahl unserer Patienten von folgenden Kriterien aus:

a) Der chirurgische Eingriff sollte nicht zu lange dauern und mit geringem Blutverlust verbunden sein, so daß der Operationsstreß nicht zu lange anhält und außer der von uns vorgegebenen Infusion keine weiteren - bis auf physiologische Kochsalzlösung - notwendig werden.

b) Die Patienten sollten einen normalen Stoffwechsel haben; Diabetiker oder Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage werden aus der Versuchsreihe ausgeschlossen.

c) Eine Halothannarkose muß möglich sein.

d) Den Patienten muß ein Fasten bis zum Zeitpunkt der dritten Blutabnahme zumutbar sein, da sie in der Zwischenzeit nur Flüssigkeit in Form von physiologischer Kochsalzlösung als Infusion oder ungesüßten Tee erhalten.

Bei der Einteilung des Gesamtkollektivs der Patienten in zwei zufällige Gruppen richteten wir uns nach dem Geburtsdatum der Patienten: Alle Patienten, die an einem ungeraden Kalendertag geboren waren, erhielten während der Operation 500 ml HES infundiert. Die Patienten, deren Geburtstag auf einen geraden Kalendertag fiel, bekamen unter den gleichen Bedingungen 500 ml Infusion HA. Im einzelnen unterzogen sich die untersuchten Patienten folgenden Operationen:

	HES	HA
Strumaresektion	5	7
Herniotomie	3	5
Mammaablatio	7	3
Cholezystektomie	7	2
leichtere urologische Operationen	8	8
Total	30	25

An 30 Patienten untersuchten wir die Wirkung von HES auf den Kohlenhydratstoffwechsel. In der Vergleichsgruppe, die intraoperativ HA erhielt, befanden sich 25 Patienten.
Der Hersteller der verwendeten HES (Plasmasteril R) ist die Firma Dr. Fresenius KG, Bad Homburg V.D.H.- in Lizenz der Mc Gaw Laboratories Division, American Hospital Supply Corp., Evanston, Illinois (U.S.A.). Es handelt sich dabei um eine 6% HES-Lösung in 0,9% NaCl-Lösung. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 450 000, der Substitutionsgrad ist 0,7. Plasmasteril R (HES 450/0,7) wurde nach tierexperimentellen und klinischen Arbeiten in Japan und den USA 1973 auf dem Arzneimittelmarkt zugelassen und ist seit Anfang 1974 vom Bundesgesundheitsamt als Arzneimittel registriert.

Als Plasma- Protein -Fraktion verwendeten wir das Produkt Plasmanate R der Firma Cutter Laboratories, Inc. Berkeley, California, U.S.A., Einfuhr durch Troponwerke Köln. Es hat folgende Zusammensetzung:

5 g Plasma-Proteine vom Menschen (davon 88% Albumin, 7% Alpha-Globulin und 5% Beta-Globulin)
0,46 g NaCl
0,25 g Natriumacetat-Trihydrat
0,0665 g Natriumcaprylat
0,0985 g 3-Acetyltryptophan
Wasser für Injektionszwecke ad 100 ml.

2.2. Narkose

Die vom Vorabend her nüchternen Patienten erhielten als Prämedikation 30-60 min vor der Operation 1,5-2 ml Thalamonal R (0,05 mg Fentanyl und 2,5 mg Atropin). Die Inhalationsnarkose wurde mit Etomidate (Hypnomidate R) eingeleitet, anschließend wurden die Patienten mit 0,5-0,8 Vol% Halothan und einem Gemisch aus Lachgas

und Sauerstoff im halbgeschlossenen System kontrolliert beatmet. Die Relaxation zur Intubation erfolgte mit Succinylcholin (Succinyl-Asta ^{R}) und wurde während der Narkose mit Pancuronium-Bromid (Pancuronium ^{R}) aufrechterhalten.

2.3. Blutentnahme

Bei jedem Patienten wurde zu 3 Zeitpunkten venös Blut entnommen:

1) Im Einleitungszimmer beim Legen der Braunüle, bevor die entsprechende Infusion angeschlossen wurde: präoperativer Wert
2) Nach Beendigung der Operation im Aufwachraum, die Infusion war vollständig zugeführt, die Patienten waren extubiert und atmeten spontan: postoperativer Wert
3) Am Morgen nach der Operation auf der Station zwischen 7.00 und 7.30 Uhr; die Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt nur ausreichend Flüssigkeit in Form von physiologischer Kochsalzlösung, aber keine Kalorienzufuhr, erhalten: 1.Tag-Wert

Um möglichst hämolysefreies Blut zu erhalten, ließen wir das Blut aus der Vene in Plastikröhrchen abtropfen. Es wurde sofort in Trichloressigsäure oder Perchlorsäure enteiweißt. Für die Untersuchungen im Serum wurde die Spontangerinnung abgewartet. Die einzelnen Proben wurden eisgekühlt ins Labor transportiert und dort sofort zentrifugiert. Wenn eine sofortige Bearbeitung nicht möglich war, wurden die Proben im Eisbad aufbewahrt.

2.4. Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden

2.4.1. Enzymatisch-optische Bestimmung von Lactat im Blut - UV-Test -

Die Lactat-Konzentration wurde mit Hilfe der Test-Combination "Lactat" der Firma Boehringer Mannheim bestimmt. Die Methode richtet sich nach den Angaben von I. Gutmann und A.W. Wahlefeld (4).

Testprinzip

Lactat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxidiert.

$$\text{L-Lactat} + \text{NAD}^+ \underset{}{\overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons}} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD. Es kann durch einen Überschuß an NAD, alkalischem Milieu und Abfangen des Pyruvats mit Hydrazin völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist der L-Lactat-Menge äquivalent. NADH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei Hg 334 nm leicht zu bestimmen.

Verwendete Reagenzien

Lösung 1: Puffer / Hydrazin
(Glyzinpuffer: 0,5 mol/l; pH = 9,0
Hydrazin: 0,4 mol/l)
Lösung 2: NAD (27 mmol/l)
Suspension 3: LDH ($\hat{=}$ 650 U/ml)
Zusatzreagenz: Perchlorsäure, ca. 0,6 N

Zur Enteiweißung werden jeweils 1 ml entnommenes venöses Blut mit 2ml eiskalter 0,6 N Perchlorsäure vermischt und 10 min bei ca. 3 000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird in ein zweites Reagenzglas abgegossen und erneut 10 min bei ca. 5 000 U/min zentrifugiert.

Danach folgt das Ansetzen von Leerwert (ein Leerwert pro Meßreihe) und das Proben. Der Leerwert setzt sich folgendermaßen zusammen: 2,00 ml der Lösung 1, 0,20 ml der 0,6 N Perchlorsäure, 0,20 ml der Lösung 2 und 0,20 ml 0,6 N Perchlorsäure 0,20 ml Enteiweißungsüberstand. Die Ansätze werden gemischt und genau 1 Std bei 25° C im Wasserbad incubiert, in Küvetten umgefüllt und die Extinktion der Probe (E_p) und die Extinktion des Leerwerts (E_L) gegen Luft gemessen. delta-E ergab sich aus $E_p - E_L$.
Die Konzentration (C) von L-Lactat wird berechnet nach

C (mmol/l) = 5,58 . delta-E (Hg nm).

2.4.2. Enzymatisch-optische Bestimmung von Pyruvat im Blut - UV-Test -

Für die Bestimmung der Pyruvatkonzentration wurde die Test-Combination "Pyruvat" der Firma Boehringer Mannheim verwendet. Die Methode wurde von R. Czok und W. Lamprecht entwickelt (4).

Testprinzip

Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktionen durch NADH zu L-Lactat reduziert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{L-Lactat} + \text{NAD}$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD, so daß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist der Pyruvatmenge äquivalent. NADH ist Meßgröße und kann aufgrund seiner Absorption bei Hg 334 nm bestimmt werden.

Verwendete Reagenzien

Lösung 1 : Puffer: Trikaliumphosphat (0,7mol/1)
Lösung 2 : NADH (2,5 mmol/1)
Suspension 3 : LDH (= 900 U/ml)
Zusatzreagenz : Perchlorsäure (1,0 N)

3,0 ml entnommenes venöses Blut werden zum Enteiweißen mit 3,0 ml eiskalter 1,0 N Perchlorsäure vermischt und 10 min bei ca. 3 000 U/min zentrifugiert. Vom Überstand werden 2 ml abgesaugt, mit 1 ml Lösung 1 vermischt und nochmals 10 min bei ca. 5 000 U/min zentrifugiert. Anschließend werden 2 ml von dieser Mischung auf 25° C gebracht, mit 0,20 ml der Lösung 2 in eine Küvette pipettiert, gemischt und die Extinktion E 1 bei Hg 334 nm gemessen. Nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen ist, wird Extinktion E 2 gemessen, 0,002 ml der Suspension 3 eingemischt und sofort E 3 bestimmt. E 4 wird nach Stillstand der Reaktion nach ca. 5 min gemessen. Die Extinktionsabnahme des Pyruvats wird kontinuierlich von einem linearisierenden Schreibgerät aufgezeichnet.

Die Werte für die Pyruvatkonzentration C werden berechnet nach

C (mol/1) = 498 . delta-E (Hg 334 nm).

2.4.3. Enzymatisch-optische Bestimmung von Pyruvatkinase im Blut - UV-Test -

Die Bestimmung der Pyruvatkinasekonzentration wurde nach der von I. Gutmann und E. Bernt entwickelten Methode vorgenommen (4).

Testprinzip

Pyruvatkinase überträgt den Phosphatrest des Phosphoenolpyruvats auf ADP, so daß ATP entsteht. Das Enol-

pyruvat geht unter Wasseraufnahme sofort in Pyruvat über, die Übertragung des Phosphatrestes durch die Pyruvatkinase ist irreversibel. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt mit einer Gleichgewichtskonstanten von $k = 2.10^3$ auf der Seite von Pyruvat und ATP. Das entstandene Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzyma-tischen Reaktion durch NADH + H^+ zu L-Lactat reduziert. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und $NADH^+$. Die pro Zeiteinheit umgesetzte Phosphorenolpyruvat- bzw. Pyruvat-Menge, gemessen an der Abnahme der NADH-Extinktion, ist ein Maß für die Pyruvatkinase-Aktivität. NADH ist Meßgröße.

$$\text{PEP} + \text{ADP} \xrightarrow[Mg^{++},\ K^+]{Pk} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{LDH} \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$$

Verwendete Reagenzien

Die notwendigen Reagenzien werden nach der Beschreibung von I. Gutmann und E. Bernt hergestellt. Die zum Test verwendeten PEP- und ADP-Konzentrationen sind optimal.

Lösung 1	: Triäthanolamin-Puffer (0,16 mol Triäthanolamin; 0,12 mol KCl; 21 mmol $MgSo_4$; 1,3 mmol EDTA pH = 7,5)
Lösung 2	: NADH/PEP (6mmol NADH; 32 mmol PEP)
Suspension 3	: LDP (0,5 mg/ml)
Lösung 4	: ADP (0,1 mol)
Lösung 5	: NaCl-Lösung (0,9%)

Zur Gewinnung von hämolysefreiem Serum läßt man ca. 3 ml des entnommenen venösen Blutes bei Zimmertemperatur in einem Zentrifugenglas spontan gerinnen und zentrifugiert es 10 min bei ca. 3 000 U/min. Danach wird der Blutkuchen mit einem Plastikstab vorsichtig von der Glaswand abgelöst und das Serum erneut 10 min bei ca. 5 000 u/min

zentrifugiert. Das überstehende klare Serum wird sofort zur Aktivitätsbestimmung verwendet, da das Enzym sehr instabil ist. Zum Ansatz der Probe werden 2,5 ml der Lösung 1; 0,1 ml der Lösung 2; 0,5 ml des Serums und 0,05 ml der Suspension 3 in ein Reagenzglas pipettiert und gemischt. Nach 5 min Inkubation im Waserbad bei 25° C wird der Probenansatz in eine Küvette umgegossen und als erste Extinktion E 1 gemessen. Die Ablesung von Extinktion E 2 erfolgt genau 10 min später. Nach dem Einmischen von Lösung 4 erfolgt das Ablesen der Extinktion 3, und genau 10 min nach der 3. Ablesung wird Extinktion 4 gemessen. In den Zeiträumen zwischen den Messungen läßt man die Küvetten bei 25° C stehen. Die Messungen erfolgen gegen Luft, ein Leerwert ist nicht erforderlich.
delta-E wurde berechnet nach

$$\text{delta-E} = (E\,3 - E\,4) - (E\,1 - E\,2).$$

Die Aktivität der Pyruvatkinase wird nach der Formel

$$\text{Volumenaktivität} = 106{,}6 \cdot \text{delta-E (Hg 334 nm)}$$

bestimmt.

2.4.4. Enzymatisch-optische Bestimmung der alpha-Amylase im Blut

Für die Bestimmung der Aktivität der alpha-Amylase wurden die Reagenzpackung "Amylase" der Firma Perkin-Elmer und der Perkin-Elmer Amylase-Lipase-Analysator Modell 91 verwendet.

Testprinzip

Die alpha-Amylase des Speichels und des Pankreassekretes spaltet die alpha-1,4-Bindungen der hochmolekularen Stärkefraktionen Amylose und Amylopektin; die 1,6-glycosidischen Bindungen an den Verzweigungsstellen werden nicht angegriffen. Es entstehen Oligosaccharide und als

Endprodukte der Hydrolyse die verzweigten Dextrine Maltose und Isomaltose.
Man läßt die alpha-Amylase der Probe auf eine Amylopektion-Suspension einwirken. Die Abnahme der Trübung dieser Suspension, als Index für die Aktivität der alpha-Amylase, wird mit dem kinetisch messenden Nephelometer Modell 91 verfolgt.

Verwendete Reagenzien

Lösung 1: Amylase Tris-Puffer, pH = 7,2
(1,13 g Tris HCl - pH = 7,2-, 0,11 g NaCl und 0,075g Natriumazid)

Lösung 2: Amylasesubstrat:
0,6g Amylopectin in 4 ml Dimethylsulfoxid gelöst

Durch Mischung der beiden Lösungen und Verdünnung mit 75 ml destiliertem H_2O entsteht die Amylasesubstrat-Lösung, die nach 10minütigem Erhitzen im siedenden Wasserbad gebrauchsfertig ist.
3 ml der fertigen Amylasesubstrat-Lösung werden in eine Pyrexküvette pipettiert und 20 min im Incubator vortemperiert; danach Starten der Reaktion durch Zugabe und Einmischen von 50 ml Probe (Serum). Die Abnahme der Trübung der Substrat-Lösung wird über 2 min kineatisch gemessen. Der Meßvorgang läuft automatisch ab.

2.5. Statistik

Unsere Ergebnisse wurden nach dem Student t-Test nach W.S. Gosset statistisch ausgewertet. Dieser Test wird benutzt, wenn zwei normal verteilte Stichproben untersucht werden sollen. Man geht von der Nullhypothese aus, die besagt, daß zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht und die beiden Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Bei Richtigkeit der Nullhypothese beträgt der Erwartungswert der durchschnittlichen Differenz zwischen den Vergleichsgruppen Null. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn man davon ausgeht, daß unter Vorbehalt der Irrtums-wahrscheinlichkeit der Erwartungswert der durchschnittlichen Differenz nicht Null ist und demnach die beiden Stichproben verschiedenen Grundgesamtheiten angehören. Die Ungenauigkeit einer kleinen Stichprobe wird durch die t-Verteilung von Student, die der Gaußschen Normalverteilung ähnelt, ausgeglichen.
Wir führten den t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben durch und setzten fest, daß Differenzen mit einem p-Wert, der kleiner als 0,05 war, signifikant seien.
Bei beiden Gesamtgruppen (HES-Gruppe und HA-Gruppe) verglichen wir anhand des t-Tests für gepaarte Stichproben die Mittelwerte der verschiedenen Parameter zu den drei Bestimmungszeitpunkten innerhalb einer Gruppe (Vergleich des präoperativen mit dem postoperativen Wert; Vergleich des postoperativen Wertes mit dem des ersten postoperativen Tages und Vergleich des präoperativen Wertes mit dem des ersten postoperativen Tages).
Im t-Test für ungepaarte Stichproben wurden die Ergebnisse der HA-Patientengruppe denen der HES-Patientengruppe gegenübergestellt.
Außerdem stellten wir uns die Frage, ob HES eine spezielle Wirkung auf die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels bei strumenresezierten Patienten ausübt.

Dazu haben wir zwei Untergruppen mit Patienten gebildet, bei denen eine regressiv veränderte Struma reseziert wurde und die sich im euthyreoten Zustand befanden. 7 Patienten erhielten intraoperativ Humanalbumin, 5 Patienten wurden HES infundiert. Die Ergebnisse dieser beiden Untergruppen wurden in derselben Weise ausgewertet wie bei der Gesamtgruppe.

3. E R G E B N I S S E

3.1. Parameter der Gesamtgruppen

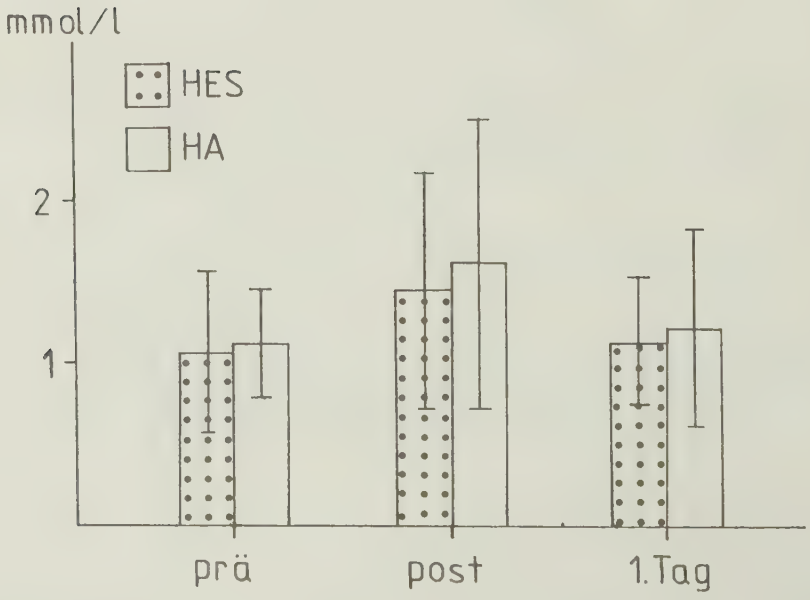
3.1.1. Lactat

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen

Konzentration des Lactats in mmol/l

	Gruppe 1 = HES n = 30		Gruppe 2 = HA n = 25	
	x	s	x	s
präoperativ	1,06	0,51	1,12	0,33
postoperativ	1,44	0,75	1,61	0,89
1. Tag	1,13	0,41	1,17	0,58

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t- Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

(- bedeutet:
nicht signifikant
X bedeutet:
signifikant)

t-Test für paarige Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	X	X
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	X

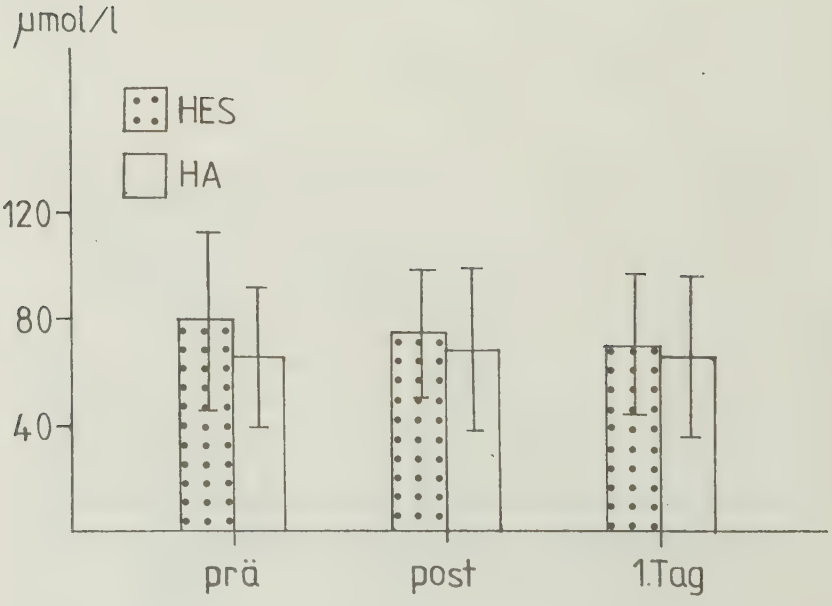
Beide Gruppen zeigen im Schaubild einen Anstieg der Lactatkonzentration vom 1. auf den 2. Bestimmungszeitpunkt, also während der Operation. Der Anstieg ist auch im t-Test für paarige Stichproben bei beiden Gruppen signifikant. Diese höhere Konzentration postoperativ fällt bis zum 1. Tag nahezu auf die Ausgangswerte ab. Der Abfall ist im Schaubild bei beiden Gruppen deutlich zu sehen; er ist nach dem t-Test für paarige Stichproben aber nur für die Gruppe HA signifikant. Bei der Gruppe HES liegt p etwas über 0,05 (0,06). Der t-Test für ungepaarte Stichgroben ergibt keine signifikante Differenz im Verhalten der Lactatkonzentration zwischen den beiden Gruppen, was auch im Schaubild leicht zu erkennen ist.

3.1.2. Pyruvat

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Konzentration des Pyruvats in mol/l

	Gruppe 1 = HES n = 30		Gruppe 2 = HA n = 25	
	x	s	x	s
präoperativ	79,05	32,78	64,44	25,93
postoperativ	72,63	22,85	68,20	29,58
1. Tag	67,69	26,55	64,32	30,62

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

t-Test für paarige Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	-

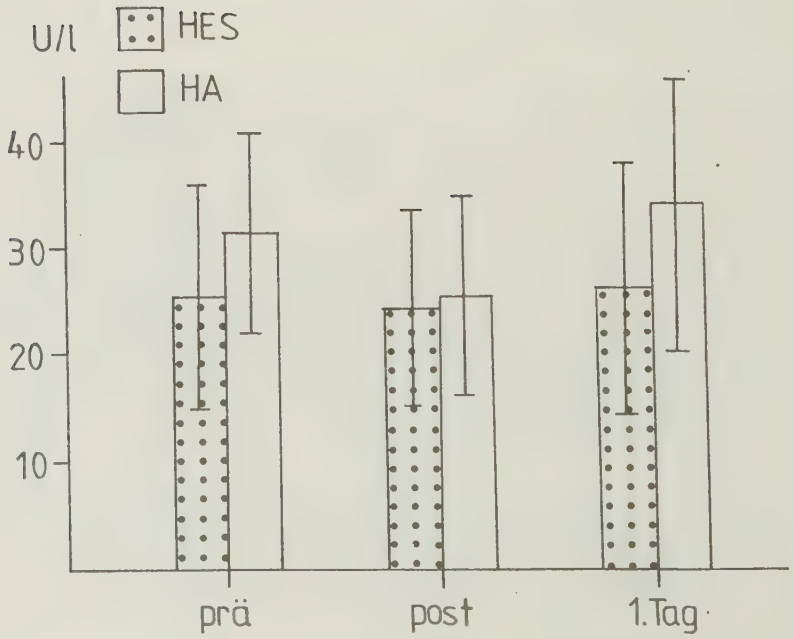
Das Schaubild zeigt einen sehr leichten Abfall der Konzentration des Pyruvats in Gruppe 1, der aber nach dem t-Test für paarige Stichproben nicht signifikant ist. Auch in der Gruppe 2 ist die Konzentration von Pyruvat nach dem t-Test für paarige Stichproben nicht vom Zeitpunkt der Bestimmung abhängig. Der Vergleich der beiden Gruppen im t-Test für ungepaarte Stichproben ergibt keinen signifikanten Unterschied. Die Pyruvatkonzentration ist, wie auch im Schaubild deutlich zu sehen, zu allen 3 Bestimmungszeiten gleich groß.

3.1.3. Pyruvatkinase

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Aktivität der Pyruvatkinase in U/l

	Gruppe 1 = HES n = 30		Gruppe 2 = HA n = 25	
	x	s	x	s
präoperativ	25,71	10,69	31,93	9,71
postoperativ	24,59	9,39	25,92	9,26
1. Tag	26,34	11,97	34,43	11,66

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	X

t-Test für paarige Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	X
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	X

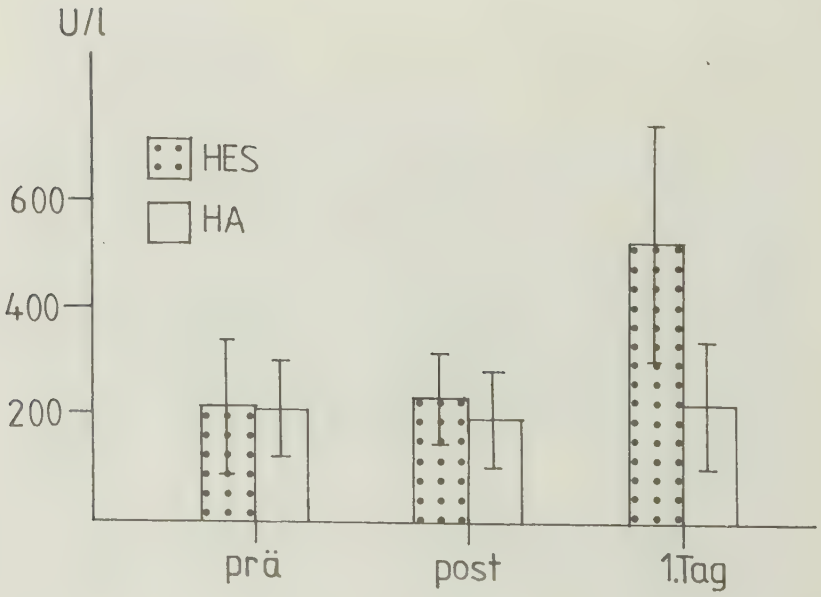
Wie aus dem Schaubild ersichtlich, ist die Aktivität der Pyruvatkinase in der Patientengruppe HES zu allen drei Zeitpunkten der Bestimmung nahezu gleich. Auch der t-Test für paarige Stichproben zeigt keinen signifikanten Unterschied. Anders bei der Gruppe, die HA als Plasmaexpander erhielt. Hier fällt die Aktivität der Pyruvatkinase während der Operation signifikant ab und steigt in den folgenden 24 Std signifikant auf den Ausgangswert an. Deshalb besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Aktivität der Pyruvatkinase präoperativ und am 1. Tag. Die Aktivität der Pyruvatkinase ist postoperativ und am 1. Tag in der Gruppe HA signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

3.1.4. Amylase

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Aktivität der Amylase U/l

	Gruppe 1 = HES n = 30		Gruppe 2 = HA n = 25	
	x	s	x	s
präoperativ	214,50	126,19	211,44	90,02
postoperativ	231,17	84,08	190,28	89,86
1. Tag	518,43	223,14	218,80	121,81

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	X
post - 1. Tag:	X

t-Test für gepaarte Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag:	X	-
post - 1.Tag:	X	-

Bei der Patientengruppe, die intraoperativ eine Hydroxyethylstärkeinfusion bekam, unterschied sich die präoperative Amylaseaktivität von der postoperativen Aktivität kaum. Sie stieg aber dann bis zum 3. Bestimmungszeitpunkt am 1. postoperativen Tag signifikant um etwas mehr als den doppelten Ausgangswert an. In der Gruppe, die mit einer Albumin-Infusion behandelt wurde, änderte sich die Aktivität der Amylase in Abhängigkeit von der Zeit kaum.
Der Vergleich der beiden Patientengruppen zeigt im t-Test für ungepaarte Stichproben einen signifikanten Unterschied der postoperativen Werte zu den Werten des 1. Tages. In gleicher Weise verhalten sich die präoperativen Werte zu den Werten des 1. Tages.

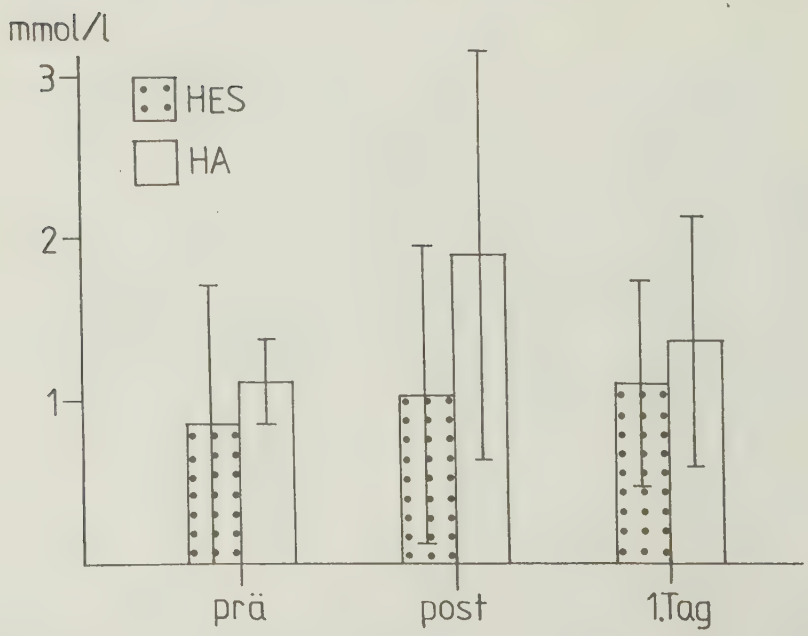
3.2. Gruppe der strumenresezierten Patienten

3.2.1. Lactat

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Konzentration des Lactats in mmol/l

	Gruppe 1 = HES n = 5		Gruppe 2 = HA n = 7	
	x	s	x	s
präoperativ	0,85	0,84	1,07	0,27
postoperativ	1,04	0,91	1,88	1,29
1. Tag	1,11	0,64	1,39	0,78

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

t-Test für gepaarte Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag.:	-	-
post - 1. Tag:	-	-

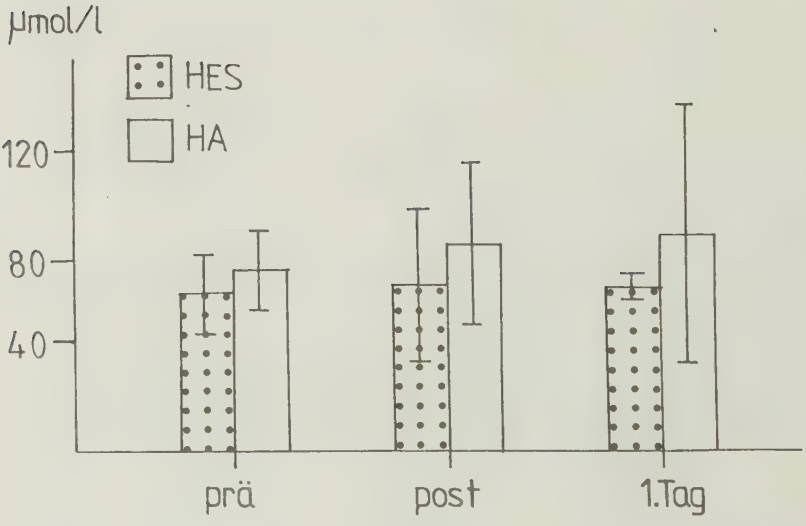
Die Lactatwerte der Patientengruppe, die intraoperativ HA infundiert bekam, zeigt einen intraoperativen Anstieg und postoperativen Abfall auf nahezu den Ausgangswert. Ebenso verhält sich die Gesamtgruppe. Allerdings war bei dieser der Anstieg und Abfall signifikant im t-Test für gepaarte Stichproben, was bei den strumenresezierten Patienten nicht der Fall war.
Bei den Patienten, denen wir HES infundierten, stieg die Lactatkonzentration intraoperativ und postoperativ leicht an. Dieser Anstieg war aber im t-Test für gepaarte Stichproben nicht signifikant.
Die beiden Patientengruppen zeigen zwar im Diagramm ein unterschiedliches Verhalten, im t-Test für ungepaarte Stichproben ist diese Differenz jedoch nicht signifikant.

3.2.2. Pyruvat

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Konzentration des Pyruvats in mol/l

	Gruppe 1 = HES n = 5		Gruppe 2 = HA n = 7	
	x	s	x	s
präoperativ	58,53	15,42	66,16	15,46
postoperativ	61,55	29,08	74,02	31,45
1. Tag	60,62	5,31	78,60	47,93

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

t-Test für gepaarte Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	-

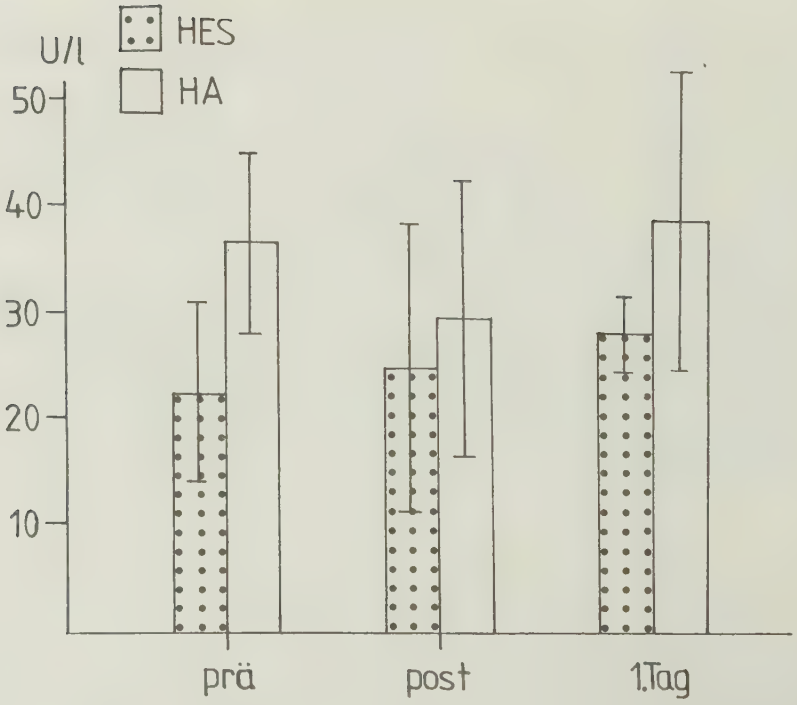
Bei den Patienten, die eine HES-Infusion erhielten, ist die Pyruvatkonzentration zu allen 3 Bestimmungszeitpunkten nahezu gleich. Bei der 2. Gruppe, die wir intraoperativ mit Plasma-Protein-Fraktionen behandelten, ist ein leichter intraoperativer Anstieg erkennbar, der bis zum 1. Tag anhält. Aber auch hier unterscheiden sich die Werte zu den verschiedenen Bestimmungszeiten kaum voneinander.
Im t-Test für gepaarte Stichproben konnten wir keine Abhängigkeit der Konzentration von der Zeit feststellen, ebenso wenig unterschieden sich auch die beiden Patientengruppen im t-Test für ungepaarte Stichproben voneinander. Somit zeigt die Gruppe der strumenresezierten Patienten bei diesem Parameter das gleiche Verhalten wie die Gesamtgruppe.

3.2.3. Pyruvatkinase

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Aktivität der Pyruvatkinase in U/l

	Gruppe 1 = HES n = 5		Gruppe 2 = HA n = 7	
	x	s	x	s
präoperativ	22,32	8,73	36,71	8,73
postoperativ	24,71	13,85	29,71	12,97
1. Tag	27,97	3,34	38,38	14,12

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

t-Test für gepaarte Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	-

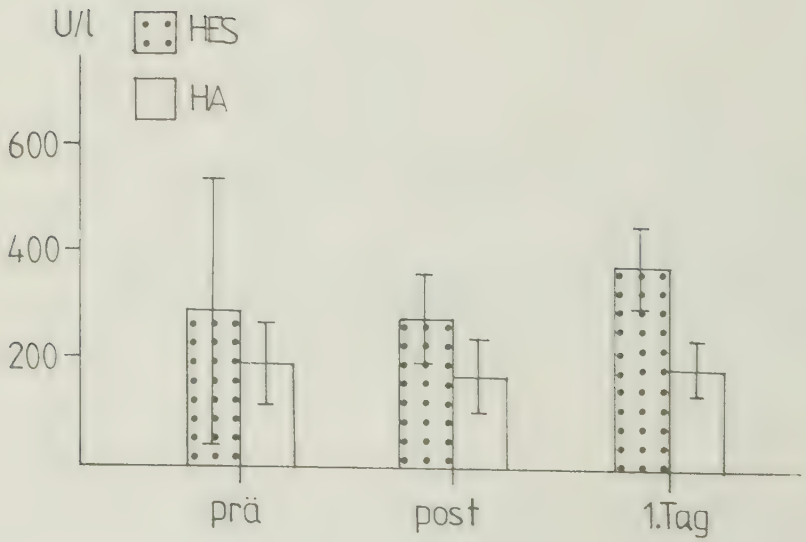
Bei der HES-Patientengruppe zeigt die Aktivität der Pyruvatkinase nach der ersten Blutabnahme im Schaubild einen leichten Anstieg bis zum 1. Tag, der sich aber im t-Test für gepaarte Stichproben als nicht signifikant erweist. Die Gruppe, die HA infundiert bekam, zeigt im Diagramm zwar den gleichen intraoperativen Abfall und postoperativen Anstieg der Enzymaktivität wie die Gesamtgruppe. Diese Veränderungen sind aber im Gegensatz zur Gruppe aller Patienten im t-Test für gepaarte Stichproben nicht signifikant.
Zwischen den beiden Plasmaexpandergruppen besteht in der Aktivität der Pyruvatkinase kein Unterschied im t-test für ungepaarte Stichproben.

3.2.4. Amylase

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen
Aktivität der Amylase in U/l

	Gruppe 1 = HES n = 5		Gruppe 2 = HA n = 7	
	x	s	x	s
präoperativ	290	257	188	78
postoperativ	247	84	171	73
1. Tag	376	78	185	52

Graphische Darstellung



Auswertung des t-Testes

t-Test für ungepaarte Stichproben:

	HES - HA
prä - post:	-
prä - 1. Tag:	-
post - 1. Tag:	-

t-Test für gepaarte Stichproben:

	HES	HA
prä - post:	-	-
prä - 1. Tag:	-	-
post - 1. Tag:	-	-

Die Amylaseaktivität der HES-Patientengruppe fiel zunächst postoperativ leicht ab und stieg bis zum 3. Bestimmungszeitpunkt am 1. Tag wieder an. Dieser Anstieg ist zwar im Schaubild deutlich, reicht aber für eine Signifikanz im t-Test für ungepaarte Stichproben nicht aus ($p = 0,06$). Bei der Gesamtgruppe war dieser Anstieg signifikant.
In der Gruppe, die intraoperativ eine Humanalbumininfusion bekam, ist die Aktivität der Amylase zu allen 3 Bestimmungszeitpunkten nahezu gleich.
Der t-Test für ungepaarte Stichproben ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Plasmaexpandergruppen. Bei der Gesamtgruppe unterschieden sich die postoperativen Werte und die Werte des 1. Tages signifikant. Für die Werte des 1. Tages liegt bei den strumenresezierten Patienten $p = 0,06$ knapp über unserer Festsetzung der Signifikanz auf p 0,05.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob HES bis zur Glucose hydrolysiert wird und in der Glykolyse abgebaut werden kann, oder ob Spaltprodukte der HES-Moleküle den normalen Ablauf der Glykolyse stören können.
HES, das nativer Stärke sehr ähnlich ist, wird durch die im Blut zirkulierende Amylase rasch bis zu einer glomerulär filtrierbaren Molekülgröße gespalten (31). In einem Betrag von 10 - 20% wird es vorübergehend in Körpergeweben gespeichert und im Laufe von ca. 20 Wochen enzymatisch abgebaut (27,44). Thompson (107) zeigte, daß 14C-markierte HES nicht zu CO_2 metabolisiert wird, sondern kleinere HES-Moleküle in Stuhl und Urin ausgeschieden werden.

Um den Abbau von HES in der Glykolyse beim Menschen zu untersuchen, haben wir 30 stoffwechselgesunden Patienten, die sich einem kleineren chirurgischen Eingriff unterziehen mußten, intraoperativ 500 ml HES infundiert. Eine zweite Gruppe mit 25 Patienten, die unter den gleichen Bedingungen 500 ml einer Plasma-Protein-Fraktion erhielten, diente uns als Vergleichsgruppe.
Im untersuchten Zeitraum ist die Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte durch zentrale Steuerungseinflüsse gesteigert. Der Pool an freien Aminosäuren (ca. 70 g) ist sehr klein und wird durch die fehlende Zufuhr und vermehrte Fehlverwertung ständig reduziert. Der tägliche Stickstoffverlust beträgt ca. 10 g (17,76). Zur Aminosäurengewinnung und für die durch den postoperativen Anstieg der Glucocorticoide forcierte Neubildung von Glucose aus Aminosäuren werden wichtige Enzymsysteme und Strukturproteine des Darms und der Leber herangezogen. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit haben sie eine hohe

Umsatzrate. Eine massive Proteolyse aus der Muskulatur setzt erst später ein (5,76).
Der Plasma-Protein-Anteil von Plasmanate ^{R} besteht zu 88% aus Albumin. Albuminlösungen können aber nicht direkt für den Aufbau von körpereigenem Eiweiß verwendet werden, sondern müssen zunächst mit einer Halbwertszeit von etwa 14 Tagen zu Aminosäuren abgebaut werden, um dann dem Organismus und das noch in einer ungünstigen Zusammensetzung zur Verfügung zu stehen (17,91). Diese Proteininfusion kann deshalb als Energiezufuhr vernachlässigt werden.
In dieser Arbeit wird über die untersuchten Parameter Lactat und Pyruvat als Endprodukte der anaeroben Glykolyse, dem Enzym Pruvatkinase, das am Schluß der Glykolyse Phosphat von Phosphoenolpyruvat auf ADP überträgt und dem Enzym Amylase, das hochmolekulare Stärkefraktionen hydrolysiert, berichtet.
Die Auswahl der Bestimmungszeitpunkte präoperativ, postoperativ und 1. Tag begründet sich auf der Überlegung, daß spätere Bestimmungszeitpunkte theoretisch zwar sicher sinnvoll, praktisch aber unter standardisierten Bedingungen nicht möglich gewesen wären. Den Patienten wäre eine über den 1. postoperativen Morgen hinausgehende Nahrungskarenz nicht zumutbar gewesen.
Durch Vergleich der beiden gebildeten Gruppen ist es möglich, Stoffwechselveränderungen, die durch den Streß der Operation, Narkose und Nahrungskarenz verursacht wurden, von HES-spezifischen Änderungen des Kohlenhydratstoffwechsels zu unterscheiden.

4.1. Die Stoffwechsellage der Patienten

Die Zeit vom Beginn einer Operation bis zur Genesung kann man in vier Phasen einteilen; unsere Untersuchungen, und die nachfolgenden Ausführungen gelten für die erste Phase, auch Verletzungsphase genannt, die 2 - 4 Tage postoperativ anhält (40,85).
Der Körper reagiert auf das Trauma einer Operation, zu dem auch Nahrungskarenz, Narkose, Immobilisation, Angst und Schmerz gehören, mit Veränderungen in verschiedenen Organen. Der verstärkte Sympathikotonus und die Sollwertverstellung verschiedener Regelgrößen im Hypothalamus führen zu quantitativen Veränderungen in humoralen Regulationssystemen, die wiederum die davon abhängigen Intermediärstoffwechselabläufe beeinflusen (17).

Durch diesen gesetzmäßigen Ablauf hormoneller und metabolischer Veränderungen versucht der Organismus die gestörte Homöostase wiederherzustellen (40,56). Diese Reaktion auf den Streß einer Aggression wird von Leriche als Postaggressionssyndrom (PAS), von Selye als allgemeines Adaptationssyndrom und von anderen Autoren als vegetative Gesamtumschaltung, Notfallreaktion oder Streßsydrom bezeichnet (94,56). Das Hauptmerkmal des Postaggressionssyndroms ist die gestörte Stoffwechselbilanz (85). Der Stoffwechsel zeichnet sich aus durch

a) eine ergotrope Reaktionslage mit überschießenden Regulationen,
b) eine anhaltende Insulingegenregulation mit Hyperglycämie und Glucosurie,
c) einen ungehemmten und unökonomischen Abbau von z.T. hochdifferenzierten Proteinen und einer Überschußlipolyse mit limitierter Substratverwertung,

d) eine Dysregulation im Säure-Basen-Haushalt und Überkompensation im H_2O- und Na-retinierenden System mit Kaliumverlusten (17).

Die Gefäß- und Nervendurchtrennungen im Bereich der Operationswunde, die bei der Gewebsdurchtrennung anfallenden extrazellulären Substanzen und die von Bakterien freigesetzten Endotoxine führen über neurovegetative Reflexe zu einer Aktivierung von Hypothalamus und Hypophyse, die verstärkt STH, ADH und ACTH ausschütten (40,85). Die Narkose mit intermittierender Überdruckbeatmung und Beatmung mit positivem endexspiratorischem Druck (PEEP) verstärkt noch die Abgabe von ADH (40). Schmerz und emotionale Anspannung erhöhen den Sympathikotonus, der die Abgabe der Katecholamine steigert. Die Zeit der Nahrungskarenz, präoperativ bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages, der Mangel an Energiesubstraten und die drohende Hypoglycämie müssen vom Organismus durch Mobilisierung von körpereigenen Reserven und Umstellung des Stoffwechsels überbrückt werden. Diese Anpassung des Stoffwechsels an die beginnende Hungersituation geschieht ebenfalls durch eine Reihe von Hormonausschüttungen. Über die Erhöhung des Blutspiegels von Glucagon, Cortisol, Thyroxin und STH versucht der Körper die Hypoglycämie zu verhindern und den Blutzuckerspiegel konstant zu halten. Dies ist besonders für die Erythrozyten und Nervenzellen wichtig, da ihnen die Enzyme für die Lipolyse und Proteolyse fehlen und sie ihren Energiebedarf - zumindest im Beginn der Hungerphase - nur aus Glucose decken können (5).
Nachfolgend wird die Wirkung der wichtigsten Hormone, die den Stoffwechsel in der Zeit des PAS regeln, näher erläutert.

Katecholamine

Der durch emotionale Anspannung, Schmerz, Hypocolamie und Hypoglycämie erhöhte Symathikotonus führt zu einer verstärkten Ausschüttung von Katecholaminen, um den Körper in dieser Streßsituation zu unterstützen. Allerdings liegt die Ausscheidung von Katecholaminabbauprodukten im Urin noch an der oberen Normgrenze (30,17).

Die Alpha-Rezeptoren im Splanchnikusgebiet, in Niere und Haut werden stimuliert und lösen eine Zentralisation des Kreislaufs mit peripherer Vasokonstriktion und Verringerung der Mikrozirkulation aus (56).

Die Katecholamine wirken über das Adenylcyclasesystem: Im Fettgewebe mobilisieren sie Glyzerin und freie Fettsäuren aus neutralen Triglyzeriden; in der Leber wird die Glykogenphosphorylase aktiviert und die Lactatoxidation verstärkt. Sie haben einen antiinsulinären Effekt und erhöhen den Ausstrom von K^+ und Ca^{++} und anorganischem Phosphat aus der Zelle. Die calorigene Wirkung der Katecholamine ist an das Vorhandensein von Schilddrüsenhormonen gebunden; T_3 und T_4 potenzieren den Stoffwechseleffekt der Nebennierenmarkhormone. Alle diese Wirkungen führen zu einer vermehrten Bereitstellung von Energie und zu einer Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut (5,29).

Glucocorticoide

Unmittelbar postoperativ steigt der Spiegel des Cortisols als wichtigstem Glucocorticoid an. Dies beruht zum Teil auf einer erhöhten Ausschüttung von ACTH, durch nervöse Afferenzen ausgelöst, zum anderen auch auf einer erhöhten Empfindlichkeit der Nebennieren-

rinde auf ACTH. Der feed-back-Mechanismus zwischen ACTH und Cortisol ist gestört, die Nebennierenrinde reagiert auf erhöhte Blutspiegel für Glucocorticoide nicht (40,5).

Hauptwirkungsorte der Glucocorticoide sind die Organe der Glucogenese, Leber und Niere, Angriffspunkte sind die Zellkerne. Durch eine Steigerung der Transkription der DNA zu m RNA kommt es zu einer vermehrten Neusynthese von aminosäureabbauenden Enzymen (z.B. Transaminasen, Tryptophanpyrolase) und von Schrittmacherenzymen der Gluconeogenese. So werden in Muskulatur, lymphatischem Gewebe und Knochen verstärkt Proteine abgebaut und die dabei entstehenden Aminosäuren zur Gluconeogenese verwendet. Es resultiert eine Tendenz zur Hyperglycämie und Glucosurie sowie durch den gesteigerten Eiweißkatabolismus eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut mit gesteigerter Harnstoffausscheidung durch die Niere. Die Erhöhung des Glucocorticoidspiegels klingt nach 3 - 5 Tagen wieder ab (40,5,29,84).

Somatotropes Hormon

Ausgelöst durch den Streß der Operation, die Hypoglycämie und Hypovolämie steigt STH postoperativ an und fällt nur langsam wieder ab.
Normalerweise fördert STH in Anwesenheit von Insulin die Rna-Bildung und Proteinsynthese und damit als anaboles Hormon das Wachstum. In der postoperativen Phase mit verminderter Insulinwirkung und ungenügender intrazellulärer Glucoseutilisation kann es zur Energiebereitstellung aus Fettsäuren und zur Glucoseeinsparung beitragen. STH mobilisiert das Depotfett, verstärkt die Lipolyse und Ketogenese und stellt dem Körper dadurch freie Fettsäuren und Glyzerin als

Energielieferanten zur Verfügung. Seine Hauptwirkung besteht aber im Insulinantagonismus: Es vermindert die Glucoseaufnahme ins Gewebe, steigert die Glucoseabgabe durch die Leber und vermindert die Insulingewebsbindung. Gemeinsam mit Glucocorticoiden kann STH die Glucosephosphorylierung hemmen und den Plasmaspiegel von in vitro antiinsulinär wirksamen Proteinfaktoren erhöhen. STH hemmt also die Insulinwirkung, senkt die Glucosetoleranz und hat starke diabetogene Potenzen. Der Blutzuckerspiegel und die Konzentration an freien Fettsäuren werden angehoben, und der Körper vermindert den Abbau von hochwertigen Aminosäuren zur Energiegewinnung.

Glucagon

Ein erhöhter Glucagonspiegel bei erniedrigtem Insulinspiegel ist zwar für die postoperative Phase typisch, doch steigt der Glucagonspiegel nur verzögert an und ist auch von geringerer Bedeutung als die anderen Hormone (40,5).
Der Sekretionsstimulus ist Hypoglycämie, der Hauptwirkungsort die Leber. Glucagon erhöht dort über eine Aktivierung der Adenylzyklase die cAMP-Konzentration und dadurch die Proteinkinase. Als Folge davon wird die Glykogenphosphorylase aktiviert und die Glykogensynthetase inaktiviert. Die vorhandenen Glykogenspeicher der Leber werden mobilisiert. Nach längerem Fasten (mehr als 16 Stunden) sind allerdings die Glykogenreserven erschöpft, und Glucagon hat dann keine so ausgeprägte hyperglycämisierende Wirkung mehr. Zusätzlich kann Glucagon aber auch die Gluconeogenese aus Aminosäuren fördern, wahrscheinlich über eine direkte Beeinflussung der Schlüsselenzyme der Gluconeogenese in der Leber. Im Fettgewebe kann Glucagon über den cAMP-Mechanismus die

Triglyceridlipase stimulieren und somit die Konzentration an freien Fettsäuren und Glyzerin erhöhen. Wahrscheinlich hat aber diese lipolytische Wirkung für den Menschen keine größere Bedeutung (5,29,10).

Insulin

Unter normalen Stoffwechselverhältnissen steigert Insulin die Transportprozesse an der Zellmembran: Die Aufnahme von Glucose, Aminosäuren, Fettsäuren und Kalium wird erleichert. Außerdem vermag Insulin intrazellulär ablaufende Synthesen wie die Bildung von Glykogen, Triglyzeriden, Eiweiß, DNA und RNA zu fördern. Es resultiert eine anabolisierende Wirkung auf den Stoffwechsel mit Energiespeicherung (5). Der wichtigste Effekt des Insulins auf den Gesamtstoffwechsel ist wahrscheinlich derjenige auf die Lipolyse: Insulin senkt die Konzentration von zyklischem AMP in den Gewebszellen, wirkt antilipolytisch und ist somit ein Antagonist von Katecholaminen, STH und Glucagon (24,29). Durch die verstärkte Ausschüttung dieser insulinantagonistischen Hormone in der Phase des Postaggressionssyndroms ist die Wirksamkeit des Insulins, trotz einer Erhöhung in dieser Zeit, vermindert (30). Die abfallende Wirksamkeit des Insulins steht auch in zeitlichem Zusammenhang mit dem Anstieg der Katecholamine, die Insulin direkt hemmen können (40,29). Die Folge davon ist eine Abnahme des Glucosetransports in die Zellen, die Glucoseutilisation wird gestört und die Blutzuckerkonzentration steigt an (5,30,100,68,40).

Thyroxin

Die Schilddrüsenhormone werden im Blut fast vollständig an thyroxinbindendes Präalbumin und thyroxinbindendes Globulin gebunden transportiert. Diese proteingebundene Form ist inaktiv und hat keine Auswirkung auf den Stoffwechsel (29,24). Postoperativ ist die hepatische Proteinsynthese durch Substratmangel drastisch eingeschränkt (32,17,40), so daß vermehrt wirksames Thyroxin und Trijodthyronin im Blut vorliegen.
Schilddrüsenhormone steigern die Biosynthese von Enzymproteinen und anderen Proteinen (z.B. erhöht sich die Sauerstoffaufnahme durch einen thyroxinbedingten Anstieg des 2,3 DPG in den Erythrozyten). Die Resorbtion von Kohlenhydraten aus dem Darm nimmt zu, der gesamte Stoffwechsel wird gesteigert. Die Wirkung von Katecholaminen und STH wird durch Schilddürsenhormone verstärkt (24,29).

Aldosteron

Für die postoperative Erhöhung des Aldosterons, dem wichtigsten Mineralcorticoid, ist nicht nur die vermehrte Ausschüttung von ACTH verantwortlich. Hauptstimulans ist das Renin-Angiotensin-System, das durch die Narkose (vor allem die relaxierenden Pharmaka), die verminderte Nierendurchblutung (Katecholamine) und die Hyperkaliämie des Blutes (Gewerbszerstörung) zu verstärkter Aktivität angeregt wird. Die Folge davon ist eine Überkompensation im H_2O- und Na-retinierenden System mit gesteigerter Retention von Natriumbicorbonat, saurem Urin und vermehrter Kaliumsekretion (40,17). Die resultierende Hyperkaliämie führt zu Glucosetransportschäden, zu einer verminderten Glucoseutilisation und zur Erhöhung des Blutzuckers (68).

Diese vom Zwischenhirn gesteuerten Hormonausschüttungen bestimmen den postoperativen Stoffwechsel und sind die entscheidenden Faktoren für das Ingangkommen der Reaktionen auf einen Streß (56). Neurovegetative Afferenzen, die durch das Operationstrauma ausgelöst wurden, beeinflussen Hypothalamus und Hypophyse, und von dort aus werden auch die für das Postaggressionssyndrom charakteristischen Stoffwechselreaktionen geregelt (85). Aufgrund fehlender Energiezufuhr bei hoher körperlicher Belastung ist die Stoffwechselbilanz negativ, der Organismus baut körpereigene Energien in der quantitativen Reihenfolge Fett, Eiweiß und Glykogen ab (85).

Der Kohlenhydratstoffwechsel reagiert am schnellsten auf die veränderte Hormonregulation; es bildet sich das Vollbild einer diabetischen Stoffwechsellage aus (40,68,96). Die erhöhte Blutzuckerkonzentration kommt durch vier Faktoren zustande: gesteigerte Glykogenolyse, Gluconeogenese, Glucosetransportschäden und verminderter Glucoseutilisation. Die Glucosetoleranz ist labil, und es kann eine Glucosurie auftreten, die aber auch durch einen vorübergehenden Tubulusschaden aufgrund mangelnder Perfusion der Niere bedingt sein kann (39).

Eine Stunde nach Operationsbeginn steigt die Blutzuckerkonzentration signifikant an, wobei der zeitliche Verlauf zeigt, daß nicht nur die Schwere des Eingriffs, sondern auch die Dauer der Operation für die Hyperglycämie verantwortlich ist (100). Die erhöhte Konzentration an Katecholaminen führt zu einer Mobilisierung der Glykogenreserven. Das Leberglykogen ist rasch mobilisierbar. Der Vorrat beträgt allerdings nur etwa 100 g und ist schon nach 24 Stunden aufgebraucht (85,56). Durch den Glucose-6-Phosphatmangel der Muskulatur kann das dort gelagerte Glykogen nicht direkt abgebaut werden, sondern gelangt im Cori-Zyklus als Lactat in die Leber und wird dann in die Gluconeogenese eingeschleust (24).

Der rasche, postoperative Anstieg der Glucocorticoide macht die Neubildung von Glucose aus Aminosäuren möglich. Da der Pool an freien Aminosäuren sehr klein ist (ca. 70 g) und durch die fehlende Zufuhr und vermehrte Fehlverwertung ständig reduziert wird, setzt eine massive Proteolyse aus Muskulatur und Organen ein (5,17). Besonders schnell werden wichtige Enzymsysteme des Darmes und der Leber zur Aminosäurenfreisetzung herangezogen, da sie wegen ihrer kurzen Halbwertszeit eine hohe Umsatzrate haben. Die Leberfunktionsleistung nimmt rasch ab, wie am Abfall des Präalbumins deutlich sichtbar wird (17,32). Als Folge davon nimmt die Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte durch die Niere zu (17).
Da durch die verstärkte Aldosteronausschüttung ein Kaliummangel besteht, kommt es zu Transportstörungen der Glucose. Sie kann nicht mehr die Zellmembran passieren, ihre Verwertung ist gestört (17).
Die Wirkung des Insulins, das den Transport des Glucose an der Zellmembran stimuliert, ist durch den Insulinantagonismus der anderen Hormone, vor allem des STHs, abgeschwächt (100). Im gleichen Sinne wirken auch die freien Fettsäuren. Beides führt wiederum zur Blutzuckererhöhung.
Da die meisten Hormone das zyklische AMP stimulieren, kommt eine Überschußlipolyse mit Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und limitierter Substratverwertung in Gang (17,56,96). Der durch die Lipolyse vermehrte Anfall von Hydroxybutyrat und Acetoacetat kann nicht verwertet werden und führt zur Ketoazidose.
Durch die Nahrungskarenz und die beginnende Hungersituation besteht außerdem ein Mangel an Glycerophosphat. Als Folge davon können freie Fettsäuren nicht mehr zu Triglyzeriden synthetisiert werden.
Die aktivierten Fettsäuren und Acetyl-CoA stauen sich an und führen ebenfalls zur Ketonkörperbildung, die aber von peripheren Organen weiterverwertet werden können (68).

Der Citronensäurezyklus wird in der Leber proportional zum Grad der Ketoazidose gedrosselt (39).

Durch diese gesteigerte Katabolie mit Glykogenolyse, Proteolyse und Lipolyse versucht der Organismus die Störung der Homöostase durch das Operationstrauma auszugleichen.

4.2. Diskussion : Lactat

Bei beiden Patientengruppen ist ein signifikanter intraoperativer Anstieg des Lactats zu verzeichnen. Die höchsten Werte liegen allerdings noch im oberen Normalbereich (1,0 - 1,78 mmol/l), (60). Dieser erhöhte Lactatspiegel fällt bis zum ersten postoperativen Morgen nahezu auf den Ausgangswert ab, wobei der Abfall im t-Test nur für die Gruppe HA signifikant ist. Zwischen den beiden Gruppen besteht keine signifikante Differenz.

Da bei beiden Patientengruppen der Lactatgehalt im venösen Blut während des untersuchten Zeitraumes ein gleichsinniges Verhalten zeigt, kann man davon ausgehen, daß die Höhe der Lactatkonzentration durch die Einflüsse der Narkose und das operative Trauma bestimmt wird und durch die HES- und HA-Infusion unbeeinflußt bleibt.

Gründe für den intraoperativen Anstieg sind in streßbedingten Veränderungen der humoralen Regulationssysteme des Kohlenhydratstoffwechsels zu sehen. Die wichtigste Rolle dürfte dabei die vermehrte Ausschüttung der Katecholamine spielen, die über eine Aktivierung der Glykogenphosphorylase in der Leber die Glykolyserate erhöhen (5,20,56). Der Anstieg der Glucocorticoide bewirkt über eine vermehrte Bildung von Schrittmacherenzymen eine Steigerung der Gluconeogenese und eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Die erhöhte Konzentration von antiinsulinärwirkenden Hormonen wie STH und Katecholamine verstärkt diese Wirkung (30). Die vermehrte Ausschüttung von Aldosteron bewirkt Glucosetransportschäden und eine verminderte Glucoseutilisation (68). Als Folge des erhöhten intraoperativen Blutzuckerspiegels durch vermehrte Glykogenolyse und Gluconeogenese kommt es zu einer verstärkten Glykolyse, als deren Endprodukte Lactat und Pyruvat in erhöhtem Maße anfallen.

Bünte (12) konnte einen Oxalacetat-Mangel in Streß-situationen nachweisen. Lactat wird nicht mehr weiter-verwertet, es kommt zum Anstau.
Ein Sauerstoffmangel in den peripheren Geweben mit einem vermehrten Anfall von NADH würde ebenfalls zum Anstieg der Milchsäureproduktion führen. Da die Patienten während der Narkose kontrolliert beatmet wurden, kann als Grund für den Sauerstoffmangel eine respiratorische Insuffizienz ausgeschlossen werden. Die Umstellung auf eine anaerobe Glykolyse kommt außerdem erst bei arteriellen Sauerstoffdrucken zustande, die mit dem Leben nicht zu vereinbaren sind (13,22).
Die Kreislaufverhältnisse blieben bei allen Patienten stabil, so daß eine Hypovolämie oder Hypotension mit peripherer Minderzirkulation als Ursache des Lactat-anstiegs ausgeschlossen werden können.
Ein Grund ist jedoch in der durch Halothan herabge-setzten Leberperfusion zu sehen. Pichlmayer (81) fand die Durchblutung der Leber als dem Hauptorgan der Lactatverwertung während der Halothannarkose um 30 - 40% erniedrigt.
Eine weitere Ursache könnte die Wirkung des Halothans auf den Kohlenhydratstoffwechsel sein. Während manche Autoren (62,99,102) einen Einfluß verneinen, beobachten andere wie Fink et al (23) eine Zunahme der Glykolyse mit erhöhtem Lactatspiegel bei gleichzeitiger Ab-nahme des aeroben Stoffwechsels.

4.3. Diskussion : Pyruvat

Die Gruppe HES zeigt im Schaubild einen sehr leichten, nicht signifikanten Abfall der Pyruvatkonzentration bis zum dritten Bestimmungszeitpunkt. Bei der Gruppe HA ist ein dem Lactat ähnlicher, allerdings schwächer ausfallender, intraoperativer Anstieg zu verzeichnen, der ebenfalls nicht signifikant ist. Alle Werte liegen im Normbereich. Aus Schaubild und t-Test wird ersichtlich, daß der Blutspiegel von Pyruvat weder durch die Infusionen, noch durch das Trauma der Operation beeinflußt wird.
Zwischen Lactat und Pyruvat besteht folgende Beziehung:

$$\text{Lactat} + \text{NAD} \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite des Lactats. Liegt genügend NADH vor, was unter anaeroben Verhältnissen zutrifft, wird anfallendes Pyruvat rasch reduziert (84). Für Veränderungen der Pyruvatkonzentration gelten dieselben Kriterien, die zur Erklärung des intraoperativen Lactatanstiegs angeführt wurden. Im Gegensatz zu Lactat steigt jedoch der Pyruvatgehalt während der Operation nicht signifikant an und fällt in der Gruppe HES sogar gegenüber dem Ausgangswert leicht ab. Pyruvat ist im Unterschied zu Lactat nicht nur ein Produkt des anaeroben Glucoseabbaus, sondern kann auch aerob durch oxidativen Abbau verstoffwechselt werden. Da Pyruvat während der intraoperativen Streßsituation nicht wie Lactat ansteigt, muß ein Teil des Pyruvats sofort im Citronensäurezyklus und in der Atmungskette weiter umgesetzt werden. Über ein Trägersystem gelangt Pyruvat ins Mitochondrium und wird dort in einer endergonischen Reaktion zu Oxalacetat carboxyliert, das als Kondensationspartner des Acetyl-CoA den Citratzyklus einleitet und die Resynthese der Glucose vermittelt.

Außerdem besteht die Möglichkeit, daß Pyruvat an einem Multienzymsystem zu Acetyl-CoA und CO_2 oxidativ decarboxyliert wird. Da die erhöhte intraoperative Lactatkonzentration Ausdruck anaerober Verhältnisse ist, ist dieser Abbauweg des Pyruvats weniger wahrscheinlich (10,48,50,84).
Weiter besteht die Möglichkeit, daß in der Leber durch Transaminierung aus Pyruvat die glucogenen Aminosäuren Alanin, Glycin, Serin und Threonin gebildet werden.
Die Tatsache, daß sich die Blutspiegel von Lactat und Pyruvat während des gemessenen Zeitraumes unterschiedlich verhalten, könnte so erklärt werden, daß vermehrt anfallendes Pyruvat über die Carboxylierung zu Oxalacetat aus dem Blut verschwindet. So lange genügend ATP vorhanden ist, ist diese energieverbrauchende Reaktion möglich.
Die Gabe von HES hat auf das Verhalten der Parameter Lactat und Pyruvat keinen Einfluß. Die beiden Patientengruppen verhalten sich gleichsinnig.

4.4. Diskussion : Pyruvatkinase

Die Aktivität der Pyruvatkinase verhält sich bei den beiden Patientengruppen unterschiedlich. In der Gruppe HES zeigt der Blutspiegel der Pyruvatkinase während der Bestimmungszeit keine Veränderung, die Werte liegen im Normbereich.
Bei der Gruppe HA liegt bereits der präoperative Ausgangswert mit 32 U/l über der oberen Normgrenze und unterscheidet sich deutlich vom Wert der Gruppe HES. Nach einem signifikanten postoperativen Abfall steigt die Aktivität bis zum 1. Tag etwas über den Ausgangswert an und unterscheidet sich nun signifikant von der Gruppe HES. Der postoperative Abfall scheint im Zusammenhang mit der HA-Infusion zu stehen.
Die Pyruvatkinase vermittelt in einer irreversiblen, stark exergonischen Reaktion die Übertragung einer Phosphatgruppe von Phosphoenolpyruvat auf ADP. Die gewonnene Energie wird als ATP gespeichert. In einem Zustand, bei dem der Gehalt der Zelle an energiereichen Substanzen und Substraten für die Atmungskette hoch ist, wird die Aktivität der Pyruvatkinase gebremst (10,48,64,84). Außerdem spricht Jungermann (48) von einer Hemmung der Pyruvatkinase durch Glucagon und Katecholaminen.
HA ist ein Plasmaexpander, der als Energiezufuhr vernachlässigt werden kann, da das Albumin sehr langsam abgebaut wird (17,91).
Auf welche Weise der kurze postoperative Abfall der Aktivität zustande kommt, kann in unserer Untersuchung nicht geklärt werden. Auch in der entsprechenden Literatur findet sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Humanalbumin.
Ebenso unklar sind die über den oberen Normbereich erhöhten Werte (32 U/l präoperativ und 34 U/l am 1. Tag) in der Gruppe HA.

Wegen der unterschiedlichen Ausgangswerte kann aus den Ergebnissen nicht auf einen Einfluß der HES auf Pyruvatkinase geschlossen werden.

4.5. Diskussion : Amylase

Die Aktivität der Amylase ändert sich bei der Patientengruppe, die Humanalbumin infundiert bekam, in Abhängigkeit von der Zeit nicht, die Werte liegen im Normbereich.
Anders bei der Gruppe HES. Hier steigt die Aktivität der Amylase in der Zeit nach der Operation bis zum ersten postoperativen Morgen auf über das Doppelte an. Der Mittelwert von 518 U/l liegt deutlich über der oberen Normgrenze (: bis 310 U/l) im pathologischen Bereich. Dieses Phänomen einer Hyperamylasämie nach der Infusion von HES ohne klinische Beschwerden, die auf eine Pankreaserkrankung hindeuten, wurde (wie im Kapitel über die Hydroxyethylstärke ausgeführt) zum erstenmal 1972 beschrieben und seither von verschiedenen Autoren untersucht.
Sie konnten die Aktivitätserhöhung der Amylase auf die Bildung eines makromolekularen HES-Amylase-Komplexes ("Makroamylasämie") zurückführen, der schlechter nierengäng ist und sich deshalb im Blut anstaut (31,54,55,74,101).
Eine Pankreatitis oder eine Enzyminduktion für Amylase konnten als Ursache ausgeschlossen werden (31,74).
Unsere Untersuchungen lassen sich am ehesten mit denen von Köhler et al (55) und Gofferje (31) vergleichen, die nach der einmaligen Infusion von 500ml 6% HES einen Anstieg der Amylaseaktivität meist auf den doppelten Ausgangswert fanden. Bei uns lag dieser Anstieg von 215 U/l Ausgangswert auf 518 U/l am 1. Tag sogar noch etwas höher. Im Unterschied zu uns

haben diese Autoren die Aktivität der Amylase über einen längeren Zeitraum verfolgt und fanden bis zum 3. Tag erhöhte Werte, die ab dem 4. Tag langsam abfielen. Für die Klinik ergibt sich daraus die Konsequenz, daß schon nach einer einzigen Infusion HES der Amylase-Spiegel mehrere Tage pathologisch erhöht bleibt und keine diagnostische Aussagekraft besitzt.

4.6. Strumenresezierte Patienten

Um das Verhalten von Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels nach HES-Infusion bei strumenresezierten Patienten untersuchen zu können, haben wir zwei Untergruppen mit Patienten gebildet, die sich einer Strumektomie unterziehen mußten. In der Gruppe, die HES infundiert bekam, befanden sich fünf Patienten, in der Gruppe HA sieben Patienten. Die Ergebnisse wurden auf dieselbe Weise ausgewertet wie die der Gesamtgruppe. Wir achteten darauf, nur euthyreote Patienten in unserer Untersuchung zu haben. Patienten, bei denen anamnestisch eine Funktionsstörung wie Hyper- oder Hypothyreose bekannt war, wurden auch bei präoperativ euthyreoter Stoffwechsellage ausgeschlossen.
Während einer Operation an der Schilddrüse wird vermehrt Hormon freigesetzt und in die Blutbahn ausgeschwemmt. Schilddrüsenhormone bewirken über eine Steigerung der Biosynthese von Enzymproteinen eine allgemeine Stoffwechselaktivierung. Außerdem verstärken sie die spezifische calorigene Wirkung von Katecholaminen und STH, die an das Vorhandensein von Schilddrüsenhormon gebunden ist. Uns interessierte nun die Frage, ob eine Strumektomie signifikante Veränderungen des üblichen postoperativen Stoffwechsels herbeiführen kann und ob die Kombination von Strumektomie und Stärkeinfusion den Kohlenhydratstoffwechsel signifikant stimulieren kann.

Bei der Gruppe HA entspricht das Schaubild der Lactatkonzentration dem der Gesamtgruppe. Die postoperative Lactatspitze ist sogar noch deutlicher ausgeprägt: mit 1,88 mmol/l überschreitet sie den oberen Normbereich von 1,78 mmol/l geringfügig. Bei der Gesamtgruppe war der intraoperative Anstieg und postoperative Abfall im t-Test signifikant gewesen, was hier nicht der Fall ist. Bei der Gruppe HES zeigt sich die Lactatkonzentration im Schaubild wie im t-Test von der Zeit unabhängig. Der leicht erhöhte intraoperative Lactatanstieg könnte ein Hinweis auf eine Verstärkung der streßbedingten Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels sein, ausgelöst durch eine vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen. Dies erscheint aber fragwürdig, da die Lactatkonzentration der Gruppe HES nahezu konstant bleibt und sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden.
Hinsichtlich der Pyruvatkonzentration verhält sich die Gruppe der strumenresezierten Patienten wie die Gesamtgruppe. Auch hier ist der Pyruvatspiegel bei beiden Gruppen zu allen drei Bestimmungszeitpunkten nahezu gleich groß, so daß eine Beeinflussung durch vermehrt ausgeschüttete Schilddrüsenhormone nicht angenommen werden kann.
Die Pyruvatkinase zeigt bei der Gruppe HA denselben postoperativen Abfall der Aktivität wie bei der Gesamtgruppe. Ausgangswert (37 U/l) und 1. Tag-Wert (38 U/l) liegen auch hier über dem oberen Normbereich. Die Aktivitätsabnahme ist zwar im Schaubild noch deutlicher als der der Gesamtgruppe, ist aber wegen der großen Standardabweichungen nicht signifikant. Die Gruppe HES zeigt keine Beeinflussung durch die Operation und Infusion. Ein verändertes Verhalten der Pyruvatkinase-Aktivität aufgrund von vermehrt ausgeschütteten Schilddrüsenhormonen konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Auch bei den strumenresezierten Patienten kommt es zum Auftreten einer Hyperamylasämie nach HES-Infusion durch Bildung makromolekularer HES-Amylase-Komplexe. Der Anstieg fällt etwas geringer aus als bei der Gesamtgruppe. In der Gruppe HA bleibt die Aktivität während der gemessenen Zeit konstant. Ein verändertes Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei strumenresezierten Patienten nach Gabe von Hydroxyethylstärke konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nachweisen. Alle Parameter zeigten das gleiche Verhalten wie bei der Gesamtgruppe der Patienten. Es fand sich kein Hinweis auf eine vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen, die den Stoffwechsel in der postoperativen Phase signifikant verändern würden.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war zu untersuchen, ob Hydroxyethylstärke, die im Laufe einer leichteren chirurgischen Operation infundiert wurde, den normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels beeinflußt.
Einer Gruppe von 30 Patienten (= Gruppe HES), die intraoperativ 500 ml Hydroxyethylstärke (Plasmasteril^{R}) erhielt, entnahmen wir präoperativ, postoperativ und am ersten postoperativen Morgen Blutproben und bestimmten die Parameter Lactat, Pyruvat, Pyruvatkinase und Amylase. Die Kontrollgruppe (= HA) bestand aus 25 Patienten, die unter denselben Bedingungen 500 ml Plasma-Protein-Fraktion (Plasmanate^{R}) erhielt.
Ein Vergleich der beiden Gruppen ergibt folgendes:

1. Beide Gruppen zeigten denselben signifikanten intraoperativen Lactatanstieg, der durch das operative Trauma und die Narkose ausgelöst wird.

2. Der Pyruvatspiegel wird bei beiden Gruppen weder durch die Infusion, noch durch das Trauma der Operation signifikant beeinflußt.

3. Die Aktivität der Pyruvatkinase zeigt in der Gruppe HES keine Veränderung während der Bestimmungszeit. Bei der Gruppe HA fallen die bereits präoperativ erhöhten Werte postoperativ kurzfristig ab. Diese Hemmung der Enzymaktivität durch die Humanalbumininfusion konnten wir innerhalb unserer Untersuchung nicht klären.

4. Die Aktivität der Amylase wird durch das operative Trauma nicht beeinflußt, steigt aber in der Gruppe HES durch Bildung eines schlecht nierengängigen

makromolekularen HES-Amylase-Komplexes bis zum ersten postoperativen Morgen auf mehr als den doppelten Ausgangswert an.

Um das Verhalten von Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels nach HES-Infusion bei strumenresezierten Patienten untersuchen zu können, haben wir zwei Untergruppen mit Patienten (5 HES-Patienten, 7 Albumin-Patienten) gebildet, die sich einer Strumektomie unterziehen mußten. Eine signifikante Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels konnte weder durch die Strumektomie noch durch die Kombination von Strumektomie und Hydroxyethylstärkeinfusion festgestellt werden.

Lactat HES	Nr.	prä	post	1. Tag
	1	0,93	0,99	2,17
	2	0,94	2,04	1,46
	3	1,07	1,26	1,67
	4	0,64	0,92	1,83
	5	0,93	1,11	1,46
	6	0,94	0,80	1,17
	7	0,55	0,92	0,86
	8	0,87	0,80	1,17
	9	0,97	1,08	0,98
	10	1,54	0,84	1,26
	11	1,09	2,59	0,97
	12	1,23	3,11	1,44
	13	1,99	2,15	1,48
	14	0,89	3,11	1,03
	15	0,76	1,12	0,79
	16	1,24	1,29	1,05
	17	1,02	1,68	0,99
	18	2,25	1,74	0,75
	19	0,84	0,88	0,90
	20	1,07	1,34	0,94
	21	1,27	2,26	0,88
	22	1,60	2,07	1,72
	23	1,41	1,76	0,69
	24	0,27	0,93	1,24
	25	1,20	1,33	0,81
	26	1,88	1,67	0,75
	27	0,45	0,79	0,41
	28	0,17	0,31	1,98
	29	0,11	0,15	1,55
	30	1,62	2,28	0,88
	X	1,06	1,44	1,13
	S	0,51	0,75	0,41

Lactat HA	Nr.	prä	post	1. Tag
	1	1,74	3,34	2,24
	2	0,91	1,85	2,10
	3	1,17	1,65	1,04
	4	1,26	0,93	1,06
	5	1,66	1,76	1,22
	6	1,06	0,30	1,57
	7	0,75	0,87	0,46
	8	1,17	1,48	0,56
	9	0,60	2,27	1,01
	10	1,69	2,02	0,80
	11	1,26	1,11	1,09
	12	1,48	0,94	1,20
	13	0,98	1,57	0,82
	14	0,72	1,99	0,88
	15	0,85	0,76	0,83
	16	1,24	1,21	1,07
	17	0,70	1,96	0,56
	18	1,23	1,02	0,85
	19	1,04	1,36	0,76
	20	1,00	1,67	2,68
	21	0,85	0,95	0,89
	22	0,74	4,48	1,02
	23	1,00	1,35	2,17
	24	1,33	0,76	1,52
	25	1,51	2,59	0,66
	$\bar{x}$	1,12	1,61	1,17
	s	0,33	0,80	0,58

Pyruvat HES	Nr.	prä	post	1. Tag
	1	39,84	69,72	95,03
	2	52,49	83,26	117,65
	3	131,23	99,55	109,65
	4	55,78	72,69	64,74
	5	64,74	68,72	104,58
	6	75,69	64,74	27,39
	7	68,72	58,76	44,82
	8	136,95	84,66	60,76
	9	59,70	39,80	43,82
	10	169,32	74,70	79,68
	11	87,15	114,54	67,87
	12	125,50	94,60	104,58
	13	128,48	83,26	34,86
	14	77,19	81,17	77,69
	15	89,64	70,71	65,74
	16	104,58	97,11	67,88
	17	74,70	74,70	29,88
	18	90,64	74,70	44,82
	19	59,76	44,82	60,96
	20	71,81	64,74	72,21
	21	87,15	107,07	58,82
	22	92,31	108,60	135,75
	23	25,89	32,37	28,88
	24	63,25	47,31	64,74
	25	46,31	58,76	64,74
	26	36,20	39,80	60,76
	27	64,74	29,88	52,29
	28	74,70	67,73	65,74
	29	49,80	65,74	59,67
	30	67,23	104,58	64,66
	X	79,05	72,63	67,69
	S	32,78	22,85	26,55

Pyruvat HA	Nr.	prä	post	1. Tag
	1	34,51	69,02	12,45
	2	21,55	43,13	50,53
	3	153,85	101,36	74,21
	4	67,87	36,20	70,18
	5	62,25	18,43	74,70
	6	74,70	78,68	62,25
	7	52,29	30,84	58,27
	8	93,13	70,68	50,30
	9	34,50	43,14	47,31
	10	74,70	62,25	54,78
	11	39,82	85,07	35,86
	12	47,31	39,84	104,58
	13	90,50	135,75	71,21
	14	50,79	72,21	69,72
	15	64,74	52,29	54,78
	16	54,78	55,77	57,27
	17	65,74	110,56	39,34
	18	64,74	63,74	58,27
	19	55,77	49,80	63,74
	20	74,70	64,74	175,20
	21	67,87	39,84	25,34
	22	54,78	57,27	45,25
	24	90,50	72,40	69,72
	25	74,70	124,50	92,13
	X	64,41	68,20	64,32
	s	25,03	29,58	30,62

Pyruvatkinase	Nr.	prä	post	1. Tag
HES	1	23,66	31,23	42,00
	2	22,71	14,71	37,73
	3	42,00	26,86	42,75
	4	49,46	42,85	42,11
	5	47,97	32,51	27,93
	6	15,78	13,33	5,97
	7	11,41	15,99	5,86
	8	14,39	11,83	13,43
	9	37,09	19,19	35,71
	10	23,24	19,08	12,11
	11	29,84	21,96	10,68
	12	21,53	31,34	20,90
	13	19,29	14,39	11,62
	14	20,47	25,16	17,20
	15	20,47	36,14	46,05
	16	20,89	25,05	43,81
	17	35,18	35,39	34,43
	18	39,12	25,58	14,93
	19	12,49	19,99	19,61
	20	19,61	30,81	22,01
	21	41,89	12,47	28,78
	22	22,17	18,97	30,91
	23	30,38	37,74	39,23
	24	28,37	26,23	13,33
	25	15,24	25,37	31,13
	26	21,43	34,97	30,06
	27	35,71	36,99	30,59
	28	11,51	7,57	23,67
	29	19,72	11,94	25,05
	30	23,24	32,09	30,49
	X	25,71	24,59	26,34
	S	10,69	9,39	11,97

Pyruvatkinase	Nr.	prä	post	1. Tag
HA	1	42,00	17,91	31,98
	2	25,70	20,21	28,46
	3	24,52	30,81	16,84
	4	46,90	18,97	41,89
	5	33,00	26,44	41,15
	6	38,91	21,64	24,30
	7	38,50	28,04	25,37
	8	18,87	22,28	21,98
	9	21,32	29,84	61,08
	10	35,28	22,81	43,52
	11	22,17	23,03	23,13
	12	25,60	34,11	37,52
	13	12,37	11,62	37,63
	14	45,52	30,87	39,08
	15	30,91	22,50	30,27
	16	30,70	12,04	23,06
	17	24,73	19,08	36,16
	18	23,03	29,64	27,84
	19	29,53	12,60	17,40
	20	28,90	25,05	38,05
	21	37,09	15,77	42,06
	22	50,42	43,71	55,06
	23	27,82	29,05	43,71
	24	45,52	46,60	40,04
	25	37,63	34,11	21,43
	$\bar{x}$	31,03	25,02	34,43
	s	9,71	9,26	11,66

Amylase	Nr.	prä	post	1. Tag
HES	1	134	224	657
	2	168	168	524
	3	224	257	1057
	4	146	202	524
	5	288	368	546
	6	224	201	457
	7	90	146	457
	8	468	246	912
	9	102	235	435
	10	279	457	945
	11	146	257	479
	12	277	279	1079
	13	157	190	324
	14	288	301	312
	15	157	102	723
	16	168	102	346
	17	279	257	641
	18	146	102	379
	19	168	179	456
	20	213	178	279
	21	124	157	412
	22	155	177	379
	23	146	279	612
	24	179	313	435
	25	257	324	301
	26	168	235	368
	27	124	168	346
	28	213	224	288
	29	746	390	379
	30	201	217	501
	X	215	231	518
	S	126	84	223

Amylase	Nr.	prä	post	1. Tag
HA	1	457	501	213
	2	346	124	501
	3	213	224	213
	4	102	79	102
	5	324	257	219
	6	213	190	247
	7	168	180	213
	8	190	146	170
	9	146	124	124
	10	270	133	268
	11	168	168	146
	12	213	335	135
	13	102	234	213
	14	190	213	664
	15	346	190	168
	16	213	190	190
	17	135	124	128
	18	168	146	261
	19	281	122	225
	20	124	270	173
	21	124	70	102
	22	213	234	190
	23	301	213	235
	24	146	124	235
	25	124	157	135
	X	211	190	210
	S	00	00	122

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, B., ODAKE, K., LAWLOR, D. und SWANGER, M.:
Coagulation, Hemostasis and Plasma Expanders: A Quarter Century Enigma
Fed. Proc. 34, 1429-1440 (1975)

2. ALLGÖWER, M.:
Allgemeine und spezielle Chirurgie, 3. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1976

3. BENZER, H., FREY, R., HÜGIN, W. und MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, 4. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1977

4. BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Auflage
Weinheim/Bergtraße, Verlag Chemie 1974

5. BOCK, H.-E., KAUFMANN, W. und LÖHR, G.-W.:
Pathophysiologie, 2. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1981

6. BOGAN, R.K., GALE, G.R. und WALTON, R.P.:
Fate of 14C-labelled hydroxyethyl starch in animals
Toxicol. Appl. Pharmacol 15, 206-211 (1969)

7. BOON, J.C., JESCH, F., RING, J. und MESSMER, K.:
Intravascular persistence of hydroxyethyl starch in man
Eur. Surg. Res. 8, 497-503 (1976)

8. BUCHANAN, E.C.:
Blood and blood substites for treating hermorragic shock
Am. J. Hosp. Pharm. 34, 631-636 (1977)

9. BUDDECKE, E.:
Pathobiochemie, 1. Auflage
Berlin, New Yok, Walter De Gruyter 1978

10. BUDDECKE, E.:

Grundriß der Biochemie, 6. Auflage
Berlin, New York, Walter De Gruyter 1980

11. BÜCHERL, E.S., KRÜCK, F., LEPPLA, W. und SCHELER, F.:

Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes
Stuttgart, New York, Schattauer Verlag 1968

12. BÜNTE, H.:

Der Energiehaushalt der chirurgischen Patienten
Bruns. Beitr. Klin. Chir. 216, 577-586 (1968)

13. CAIN, S.M.:

O_2 deficit incurred during hypoxia and its relation to lactate and excess lactate
Amer. J. Physiol. 213, 57-63 (1967)

14. CHENOWETH, M.B.:

Modern Inhalation Anesthetics
Handbook of Experimental Pharmacology
Heffter-Heubner New Series Vol. 30
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1972

15. COHEN, P.J. and MARSHALL, B.E.:

Effects of halothane on respiratory control and oxygen consumption of rat liver mitochondria
In: Toxity of anesthetics (Fink, B.R.)
Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1968

16. DIXON, M. and WEBB, E.C.:

Enzymes, 3. Auflage
London, Longman Group Limited 1979

17. DÖLP, R., DICK, W., MILEWSKI, P. und STEINHARDT, B.:

Grundsätze der postoperativen parenteralen Substitution mit Aminosäurelösungen
Infusionstherapie 1, 221-228 (1973/74)

18. DOERR, W. et al.:

Pathogenese der experimentellen autodigestiven Pankreatitis
Klin. W.schr. 43, 125-136 (1965)

19. DUDZIAK, R.:

Lehrbuch der Anästhesiologie, 1. Auflage
Stuttgart, New York, Schattauer Verlag 1980

20. EGGSTEIN, M., KNODEL, W., KRÄMER, H. und BAETZNER, P.:

Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und ß-Rezeptorenblockern
Klin. W.schr. 45, 943-950 (1967)

21. EICHLER, J.:

Kompendium der Anaesthesiologie
Stuttgart, Gustav Fischer Verlag 1974

22. ELDRIDGE, F.:

Blood Lactate and Pyruvate in Pulmonary insufficiency
New.Engl.J.Med. 274, 878-883 (1966)

23. FINK, B.R. and KENNY, G.E.:

Metabolic effects of volatile anesthetics in cell culture
Anesthesiology 29, 505-516 (1968)

24. FÖRSTER, H. und LACKO, L.:

Physiologische Chemie
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag 1975

25. FÖRSTER, H., WICARKZYK, C. und DUDZIAK, R.:

Bestimmung der Plasmaelimination von HÄS und Dextran mittels verbesserter analytischer Methodik
Infusionstherapie 8, 88-94 (1981)

26. FORTH, W., HENSCHLER, D. und RUMMEL, W.:

Pharmakologie und Toxikologie, 3. Auflage
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, Wissenschaftsverlag 1980

27. GAHR, R.:

Aktuelle Volumentherapie mit kolloidalen Lösungen
Sonderdruck aus: Wissenschaftliche Informationen Anästhesie 2/81, Fresenius Stiftung

28. GAHR, R.und BOCK, P.R.:

Wirkung von HÄS 450/0,7 und Humanalbumin 5% auf KOD und hämodynamische Parameter bei hypovolämischen Patienten nach größeren abdominalen Eingriffen
Infusionstherapie 3, 147-152 (1981)

29. GANONG, W.F.:

Lehrbuch der medizinischen Physiologie, 4. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1979

30. GESER, C.A.:

Die Verwertung von Kohlenhydraten in Streßsituationen
Infusionstherapie 3, 215-219 (1973/74)

31. GOFFERJE, H. und KOZLIK, V.:

Zur Hyperamylasämie nach Infusion von Hydroxyethylstärke unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen
Infusionstherapie 4, 141-144 (1977)

32. GOFFERJE, H. und KOZLIK, V.:

Proteinstatus bei kurzfristigem Fasten und bei Zufuhr essentieller Aminosäuren
Infusionstherapie 4, 320-324 (1977)

33. GOLLUB, S. and SCHAEFFER, C.:

Structural alteration in canine fibrin produced by colloid plasma expanders
Surg. Gynec. Obstet. 127, 783-793 (1968)

34. GRAY, CH.H.:

Klinische Biochemie, 2. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1974

35. HÄSSIG, A.:

Plasmakonserven, Serumkonserven und Plasmafraktionen
In: Ahnefeld, F.W. : Akute Volumen- und Substitutionstherapie, Klin. Anaesthesiologie Bd. 1, München, J.F. Lehmanns Verlag 1971

36. HALMAGYI, M.:

Die selektive Anwendung von Blut und Blutbestandteilen in der Therapie
In: Ahnefeld, F.W. : Akute Volumen- und Substitutionstherapie, Klin. Aneasthesiologie, Bd. 1, München, J.F. Lehmanns Verlag 1971

37. HARKE, H., THOENIES, R., MARGRAF, I. und MOMSEN, W.:

Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombozytenfunktion während und nach operativen Eingriffen
Anaesthesist 25, 366-373 (1976)

38. HARKE, H. und WAWERSIK, J.:

Indikation und Einsatz verschiedener Plasmaersatzmittel bei Störungen der Hämostase im traumatischen und hämorrhagischen Schock
Wiss. Inf. 2, 78 (1978)

39. HASLBECK, M.:

Der latente Diabetes mellitus
Diagnostik 3, 147-151 (1970)

40. HEBERER, G., KÖLLE, W. und TSCHERNE, H.:

Chirurgie, 3. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1980

41. HEMPEL, V., METZGER, G., UNSELD, H. und SCHORER, R.:

Der Einfluß von HÄS-Lösung auf Kreislauf- und Nierenfunktion bei hypovolämischen Patienten
Anaesthesist 24, 198-201 (1975)

42. HEMS, R., ROSS, B.D., BERRY, M.N. und KREBS, H.A.:

Gluconeogenesis in the perfused rat liver
Biochem. J. 101, 284-292 (1966)

43. HÖLSCHER, B.:

Blutvolumenersatz durch HÄS oder Dextran 60
Infusionstherapie 4, 281-285 (1974)

44. HÖLSCHER, B.:

Langzeitverträglichkeit hochdosierter Infusionen von HÄS und Dextran bei normovolämischen Kaninchen
Infusionstherapie 2, 215-220 (1975)

45. HUCKABEE, W.E.:

Abnormal resting blood lactate: Lactate acidosis
Amer. J. Med. 30, 840-848 (1961)

46. IRIKURA, I., HIGO, K. MAEDA, A., KATO, A., NARUKE T., KASAI, S., AKIYAMA, Y. and HASHIMOTO, M.:

Studies on Hydroxyethyl Starch Solution (Hespander) as a Plasma Substitute.
General Pharmacological Effects of Hespander
Oyo Yakuri 6, 1409-1416 (1972)

47. JESCH, F., KLÖVEKORN, W.P., SUNDER-PLASSMANN, L., SEIFERT, J. und MESSMER, K.:

Hydroxyäthylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution
Anaesthesist 24, 202-209 (1975)

48. JUNGERMANN, K. und MÖHLER, H.:

Biochemie, 1. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1980

49. KARLSON, P., GEROK, W. und GROSS, W.:

Pathobiochemie, 1. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1978

50. KARLSON, P.:

Lehrbuch der Biochemie, 11. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980

51. KARLSON, K., GARZON, A., SHAFTAN, G. and CHU, W.:

Increased blood loss associated with administration of Dextran 75, Dextran 40 and HES
Surgery 62, 670-678 (1967)

52. KILIAN, J., SPILKER, D. und BORST, R.:

Wirkung von 6% Hydroxyethylstärke, 4,5%igem Dextran 60 und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen
Anaesthesist 24, 193-197 (1975)

53. KIRCHNER, R.:

Zur diagnostischen Bedeutung der d-Amylase-Bestimmung im Serum und im Urin bei der akuten und chronischen Pankreatitis
Med. Welt 27, 1771-1773 (1976)

54. KÖHLER, H., KIRCH, W. und HORSTMANN, H.-J.:

Die Bildung hochmolekularer Komplexe aus Serumamylase und kolloidalen Plasmaersatzmitteln
Anesthesist 26, 623-627 (1977)

55. KÖHLER, H., KIRCH, W., WEIHRAUCH, TR., PRELLWITZ, W. and HORSTMANN, H.-J.:

Macroamylasaemia after treatment with hydroxyethyl starch
Eur. J. Clin. Invest 7, 205-211 (1977)

56. KOSLWSKI, L., IRMER, W. et al:

Lehrbuch der Chirurgie, 1. Auflage
Stuttgart, New York, Schattauer 1978

57. LAMKE, L., LILJEDAHL S.:

Plasma volume expansion after infusion of 5%, 20% and 25% Albumin solutions in patients
Resuscitation 5 (2), 85-92 (1976)

58. LAMKE, L. LILJEDAHL, S.:

Plasma volume Changes after Infusion of various plasma expanders
Resuscitation 5, 93-102 (1976)

59. LANDON, L. and FAWCETT, J.K.:

Blood pyruvate concentration measured by a specific method in control subjects
J. clin. Path. 15, 579-584 (1962)

60. LAUDAHN, G.:

Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten
Klin. Wochenschrift 37, 850-858 (1959)

61. LAZROVE, S., WAXMANN, K. SHIPPY, C. und SHOEMAKER, W.C.:

Die Wirkung von Albumin- und HÄS-Infusionen auf Hämodynamik, Blutvolumen und O_2-Transport chirugischer Intensivpatienten
Critcal Care Med. 8, 302-30 (1980)

62. LEE, J., ATKINSON, R.S.:

Synapsis der Anästhesie, 1. Auflage
Stuttgart, Gustav Fischer Verlag 1978

63. LEE-BENNER, L., WALTON, R.P.:

Comparative stability of hydroxyethyl starch and dextran solutions in storage
Third Conference on Artificial Colloidal Agent National Academy of Sciences - National Research Council
Washington DC 54-55 (1965)

64. LEHNINGER, A.L.:

Biochemie, 2. Auflage
Weinheim, Verlag Chemie 1977

65. LENZ, G., HEMPEL, V. und WERLE, H.:

Influence of gelatine and HES on RES in man
Referat 7. Weltkongreß für Anesthesiologie, Hamburg, September 1980

66. LEWIS, J.H., SZETO, I.L.F., BAYER, W.L., TAKAORI, M., SAFOR, P.:

Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans
Arch. Surg. 93, 941-950 (1966)

67. LINDBLAD, G. und FALK, J.:

Konzentrationsverlauf von Hydroxyäthylstärke und Dextran im Serum und Lebergewebe von Kaninchen und die histopathologischen Folgen der Speicherung von Hydroxyäthyhlstärke
Infusionstherapie 3, 301-310 (1976)

68. LINDENSCHMIDT, T-O.:

Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie,
2. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1975

69. LORENZ, W., DOENICKE, A., FREUND, M., SCHMAL, P.
DORMANN, B., PRAETORIUS, B. und SCHÜRK-BULICK, M.:

Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher
Infusion von Hydroxyethylstärke
Anaesthesist 24, 228-230 (1975)

70. LUNGSGAARD-HANSEN, P. und TSCHIRREN, B.:

Die Verwendung von Plasmaersatzmitteln und Albumin
im Rahmen der Blutkomponententherapie.
Klin. Anaesth. und Intensivtherapie. Therapie mit
Blutkomponenten
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1981

71. LUTZ, H.:

Plasmaersatzmittel, 2. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1975

72. MARTIN, E., ARMBRUSTER, I., FISCHER, E., KRAATZ, J.,
KERSTING, K.-H., OBERST, R. und PETER, K.:

Gerinnungsveränderungen bei Anwendung verschiedener
Dilutionslösungen bei präoperativen isovolämischer
Hämodilution
Anaesthesist 25, 181-184 (1976)

73. MAURER, P.H. and BERNARDINELLI, B.:

Immunological studies with hydroxyethyl starch
(HES): A propsed plasma expander
Transfusion 8, 265-268 (1968)

74. MESSMER, K. und JESCH, F.:

Volumenersatz und Hämodilution durch Hydroxyäthyl-
stärke
Infusionstherapie 5, 169-177 (1978)

75. MESSMER, K., SEEMANN, E., HEDIN, H., RICHTER, W. und PETER, K.:

Anaphylaktoide Reaktion nach Dextran
Allergologie 3, 59-66 (1980)

76. MILEWSKI, P., DÖLP, R., DICK, W. und AHNEFELD, F.W.:

Fasten und operative Eingriffe
Infusionstherapie 4, 20-25 (1977)

77. MISHLER, J.M., BORBERG, H., EMERSON, P.M. und GROSS, R.:

Hydroxyethylstarch. An agent for hypovolaemic shock treatment. Urinary excretion in normal volunteer following three consecutive daily infusions
Br. J. Clin. Pharmacol 4, 591-595 (1977)

78. MOFFIT, E.A.:

Blood substitutes
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 12-19 (1975)

79. NEWSHOLME, E.A. and START, C.:

Regulation des Stoffwechsels
Weinheim, New York, Verlag Chemie 1977

80. PETER, K., GANDER, H.P., LUTZ, H., NOLD, W. und STOSTEK, U.:

Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke
Anaesthesist 24, 219-224 (1975)

81. PICHLMAYR, J., PABST, H.W., KLEMM, J. und PICHLMAYR, R.:

Untersuchungen über die Leberdurchblutung in der Narkose
Der Anaesthesist 15, 148-150 (1966)

82. POPOV-CENIC, S., MÜLLER, N., KLADETZKY, R.-G., HACK, G., LANG, U., SAFER, A. und RAHLFS, V.W.:

Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und der Thrombozyten. Einfluß von Dextran und HÄS während und nach der Operation
Anaesthesist 26, 77-84 (1977)

83. RADKE, J., WOLFRAM-DONATH, V., HILDEBRAND, W., SONNTAG, H.:

Untersuchungen zu Hämodynamik, Sauerstoffversorgung und Energieumsatz des Herzens unter Halothan
Anaesthesiologie und Intensivmedizin 109, 103-112 (1978)

84. RAPOPORT, S.M.:

Medizinische Biochemie, 6. Auflage
Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit 1975

85. REIFFERSCHEID, M. und WELLERS, S.:

Chirurgie, 5. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1981

86. RICHTER, A.W., DE BELDER, A.N.:

Antibodies against Hydroxyethylstarch produced in Rabbits by Immunization with a protein-hydroxyethylstarch conjugate
Int. Archs. Allergy appl. Immunol. 52, 307-314 (1976)

87. RING, J., SEIFERT, J., MESSMER, K., BRENDEL, W.:

Anaphylactoid Reaktions due to Hydroxyethyl starch infusion
Eur. surg. Res. 8, 389-399 (1976)

88. RITTMEYER, P.:

Klinische Erfahrungen mit 15 000 Infusionen Hydroxyäthylstärke
In: HÄS, Volumenersatz mit Hydroxyäthylstärke, 1. Schweizerisches HÄS Symposium, Zürich, 26.11.1977

89. ROBYT, J.F., FRENCH, D.:

Multiple Attack and Polarity of Action of Porcine Pancreatic α-Amylase
Arch. Biochem. Biophys. 138, 662-670 (1970)

90. SCHIFF, P.:

Albumin-containing plasma volume expanders
Aust. NZ J. Surg 47 (6), 783-786 (1977)

91. SCHÖNITZER, D.:

Die Anwendung von Humanalbumin in der Infusionstherapie
Infusionstherapie klin. Ernährung 4, 118-119 (1977)

92. SCHULTIS, K., HAHN, O.:

Stoffwechselveränderungen durch Traumen und Schock
In: Lang, K., Stoffwechsel, Anaesthesiologie und Wiederbelebung Band 58
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1972

93. SCHWEIZER, O., HOWLAND, W.S., SULLICAN, C. and VERTES, E.:

The Effect of Ether and Halothane on Blood Levels of Glucose, Pyruvate, Lactate and Metabolites of the Tricarboxylic Acid Cycle in Normotensive Patients during Operation
Anaesthesiology 28, 814-822 (1967)

94. SELYE, H.:

Das allgemeine Adaptions-Syndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin
Dtsch. med. Wschr. 76, 965-967, 1001 - 1003 (1951)

95. SIEGENTHALER, W.:

Klinische Pathophysiologie, 3. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976

96. SIGGAARD-ANDERSEN, O.:

Carbon dioxyde an man.
Anaesthesiology 21, 585-589 (1960)

97. SIMPSON, B.R., STRUNIN, L., WALTON, B.:

The Halothane dilemma: A case for the defence
Brit. med. J. 4, 96-100 (1971)

98. SOBER, H.A.:

Handbook of Biochemistry, 2. Auflage
Cleveland, The Chemical Rubber 1970

99. STÖCKER, L.:

Narkose, 4. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976

100. STREMMEL, W.:

Zur Pathogenese der KH-Stoffwechselstörung nach operativen Eingriffen
Infusionstherapie 1, 294-304 (1973/74)

101. TAKE, S., FRIDHANDLER, L., BERK, J.E.:

Makroamylasemia: possible role of polysaccaride in composition of macroamylase
Clin. chem. acta 27, 369-371 (1970)

102. THEYE, R., MICHENFELDER, J.:

The effect of Halothane on Canine Cerebral Metabolism
Anesthesiology 29, 1113-1118 (1968)

103. THOMPSON, W.L.:

Hydroxyethyl starch. A. prospective plasma substitute
Disseration, Medical University of South Carolina (1963)

104. THOMPSON, W.L.:

Interaction of hydroxyethyl starch and dextran with plasma proteins and erythrocyte envelopes
Biorheology 3, 49-58 (1966)

105. THOMPSON, W.L.:

Rational Use of Albumin and Plasma substitutes
John Hopkins Med. J. 136, 220-225 (1975)

106. THOMPSON, W.L.:

Erwiderung auf die Studie von G. Lindblad und J. Falk:
Konzentrationsverlauf von "HES" und Dextran in Serum und Lebergewebe von Kaninchen und die histopathologischen Folgen der Speicherung von HES
Infusionstherapie 3, 301-310 (1976)

107. THOMPSON, W.L.:

Pharmakologie und Hydroxyäthylstärke
In: Wissenschaftl. Inform. Fresenius Stiftung:
Volumenersatz mit HÄS, 1. Schweizerisches HÄS-
Symposion, 26.11.1977, Zürich, Beiheft 2 (1978)

108. THOMPSON, W.L., BRITTON, J.J. and WALTON, R.P.:

Persistence of starch derivatives and Dextran
when infused after hemoorhage
J. Pharmacol. and Exper. Therap. 136, 125-132 (1962)

109. VINAZZER? H.:

Die postoperative Thrombosebereitschaft, 2. Auflage
Stuttgart, F.K. Schattauer 1973

110. VINAZZER, H., BERGMANN, H.:

Zur Beeinflussung postoperativer Änderungen der
Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke
Anaesthesist 24, 517-520 (1975)

111. WALTON, B., SIMPSON, B.R., RUNIN, L.St., DONIACH, D.
et al:

Unexplained hepatitis following halothane
Brit. med. J. 1, 1171 - 1176 (1976)

112. WATZEK, C., WAGNER, O., DRAXLER, U., GILLY, H.,
SCHWARZ, S., SPORN, P., STEINBEREITHNER, K. und
ZEKERT, F.:

Der Einfluß normovolämischer Hämodilution unter
Verwendung von Hydroxyäthylstärke auf Kreislauf
und Organfunktion bei gefäßchirurgischen Eingriffen
aus: Sonderdruck aus "Wissenschaftl. Inform.
Fresenius-Stifung", Anästhesie Heft 3, (1977)

113. v. WIECHERT, P. und BERGENGRUEN, O.:

Lactatbestimmung im Blut. Methodische Aspekte
und Bedeutung für die Klinik
Med. Wel 22m 752-756 (1971)

114. YOSHIDA, M., YAMASHITA, T., MATSUO, J. KISHIKAWA, T.:

Enzymic degradation of hydroxyethyl starch. Part 1.
Influence of the distribution of hydroxyethyl-
groups on the enzymic degradation of hydroxyethyl
starch
Die Stärke 25, 373-376 (1973)

Für die freundliche Betreuung während des experimentellen Teils und bei der Abfassung der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Heller und Herrn Prof. Hempel ganz herzlich danken.

Mein Dank gilt auch den Patienten, die sich für die Entnahme der Blutproben zur Verfügung gestellt haben.

LEBENSLAUF

1.	Persönliche Angaben	
1.1.	Name:	Anna-Dorothea Nill
1.2.	Geburtsdatum:	25. Juni 1955
1.3.	Geburtsort:	7217 Trossingen
1.4.	Eltern:	Johannes Nill, Pfarrer
		Else Nill, geb. Schildknecht
2.	Schulausbildung	
2.1.	Vier Jahre Grundschule	Ostern 1962 bis Mai 1963 Volksschule Trossingen
		Mai 1963 bis April 1966 Volksschule Balingen
2.2.	Acht Jahre Gymnasium	April 1966 bis Sommer 1974 Gymnasium Balingen
		Juni 1974 Reifeprüfung
3.	Berufsausbildung	
3.1.	Studium der Medizin	Sommersemester 1975 bis Sommersemester 1980 an der Universität Tübingen
3.2.	Praktisches Jahr	Herbst 1980 bis Herbst 1981 am Diakonissenkrankenhaus und Olga-Hospital in Stuttgart
		22. Oktober 1981 Staatsexamen
3.3.	Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe	August 1982 bis Juni 1983 Assistenzärztin an der Geb.-Gyn.-Abteilung in Waldshut
		seit Juli 1983 an der Frauenklinik Rheinfelden
3.4.	Promotion	zur Zeit an der chirurgischen Klinik der Universität Tübingen.

Druck Köhler Tübingen